

Anafilaksi ve Alerjen İmmünoterapi

HAZIRLAYAN: ARAŞ. GÖR. DR. MİNE TÜL YAMAN

MODERATÖR: DOÇ. DR. DANE EDİGER

Sunum Planı

Anafilaksi

- Tanımı ve Epidemiyoloji
- Anafilaksi Tetikleyicileri
- Patofizyoloji
- Klinik Bulgular
- Tanı
- Şiddet Değerlendirmesi
- Ayırıcı Tanı
- Tedavi

İmmunoterapi

- Tanım
- Etki Mekanizması
- Endikasyonlar
- Kontrendikasyonlar
- Alerjen Ekstreleri ve Uygulama
- Subkutan İmmünoterapi
- Sublingual İmmünoterapi

A large, horizontal, pink brushstroke graphic that serves as a background for the title. It has a textured, hand-painted appearance with varying shades of pink and some darker, more saturated areas.

Anafilaksi

Tanım

NIAID 2006

- Birden fazla organ sistemini (deri, solunum yolu ve/veya gastrointestinal sistem) etkileyen ciddi bir alerjik reaksiyondur
- Çok hızlı başlayabilir ve semptomlar şiddetli veya yaşamı tehdit edici olabilir

AAAAI/ACAAI 2010

- Mast hücreleri ve bazofillerden ani mediatör salınımı sonucu oluşan, çeşitli mekanizmalar, klinik bulgular ve farklı şiddetlerde olabilen akut, yaşamı tehdit eden sistemik bir reaksiyondur

WAO 2011

- Ciddi, yaşamı tehdit edici yaygın veya sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonu

Tanım

EAACI 2013

- Şiddetli, yaşamı tehdit eden yaygın veya sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonu

ASCIA 2016

- Akut başlangıçlı tipik cilt özelliklerine (ürtiker veya eritem/kızarıklık ve/veya anjiyoödem) ek olarak solunum ve/veya kardiyovasküler ve/veya persistan şiddetli gastrointestinal semptomların varlığı

veya

- Tipik cilt özellikleri mevcut olmasa bile anafilaksi olası kabul edilen herhangi bir akut başlangıçlı hipotansiyon veya bronkospazm veya üst solunum yolu obstrüksiyonu

DSÖ ICD-11 2019

- Başlangıcı hızlı olan, solunum veya dolaşım sorunlarıyla karakterize, şiddetli, yaşamı tehdit eden sistemik bir aşırı duyarlılık reaksiyonudur
- Genellikle, her zaman olmasa da, cilt ve mukozal değişikliklerle ilişkilidir

Tanım

EAACI 2021

- Farklı organ sistemlerini içeren ve acil tıbbi müdahale gerektiren semptomların akut başlangıcıyla karakterize, yaşamı tehdit eden bir reaksiyondur
- Tüm sağlık çalışanlarının anafilaksiyi tanıma ve yönetme konusunda bilgi sahibi olması gerekir

Epidemiyoloji

50-112/ 100.000/yıl

Küresel İnsidans

26.5-54%

Tekrarlama Oranı

0.3-5.1%

Yaşam Boyu Prevalans

İlaçlar

0,05-0,51/1.000.000/yıl

Gıdalar

0,03-0,32/1.000.000/yıl

Venom

0,09-0,13/1.000.000/yıl

Mortalite Oranı

Anafilaksi Tetikleyicileri

- Anafilaksi tetikleyicileri yaşa ve farklı coğrafi bölgelere göre değişir
- Dünya çapında en sık tetikleyiciler gıda, böcek sokmaları ve ilaçlardır



Anafilaksi Tetikleyicileri-Gıdalar

Çocuklarda en sık tavuk yumurtası, inek sütü, buğday ve fıstıktır

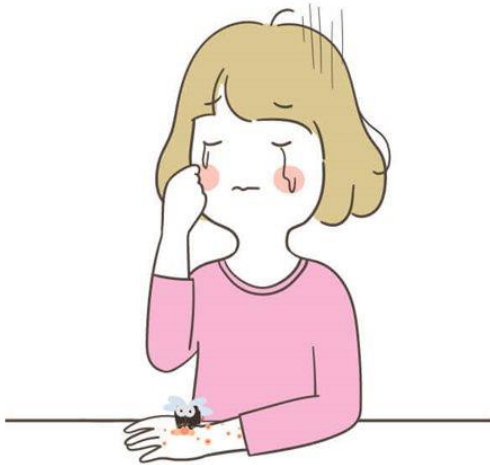
Yetişkinlerde gıda kaynaklı anafilaksi bölgeye ve yerel gıda maruziyetine bağlı olarak değişir

- Kuzey Amerika ve Avustralya'da fıstık ve ağaç yemişleri
- Asya'da kabuklu deniz ürünleri
- Orta Avrupa'da fıstık, ağaç yemişleri, susam gibi tohumlar, buğday ve kabuklu deniz ürünleri
- Güney Avrupa'da lipid transfer proteini içeren bitkisel gıdalar
- Orta Doğu'da susam tohumu
- Kore'de karabuğday



Anafilaksi Tetikleyicileri-Böcek Sokmaları

- Anafilaksiye neden olan venom kaynakları da bölgesel farklılıklar gösterir
- En sık karşılaşılan venomlar Hymenoptera takımına (bal ve yaban arıları, ateş karıncaları) ait böcekler
- Ülkemizde bal arısı venomuna bağlı anafilaksiler daha sıktır



Anafilaksi Tetikleyicileri-İlaçlar

- Yetişkinlerde anafilaksi ölümlerinin ana nedeni
- İlaçların enjeksiyon yoluyla uygulanması, oral yola göre daha hızlı ve şiddetli ataklara neden olur
- En sık;
 - Antibiyotikler
 - Non-steroid antiinflatuar ilaçlar
 - Radyokontrast maddeler
 - Perioperatif uygulanan süksametonyum, rokuronyum, tiyopental, propofol, opioidler, protamin, klorheksidin



Anafilaksi Tetikleyicileri-İlaçlar

- Yeni tetikleyiciler
 - Setuksimab
 - Olaparib gibi yeni kemoterapötikler
 - Klorheksidin gibi dezenfektanlar
 - Polietilenglikol
 - Metilselüloz
- Beta Blokerler ve ACE İnhibitörleri anafilaksi şiddetini arttırabilir
 - Beta blokerler, mediatör salımını artırarak ve epinefrinin etkinliğini sınırlandırarak
 - ACE inhibitörleri hipotansiyona karşı yanıtı kısıtlayarak



Anafilaksi Tetikleyicileri

Lateks

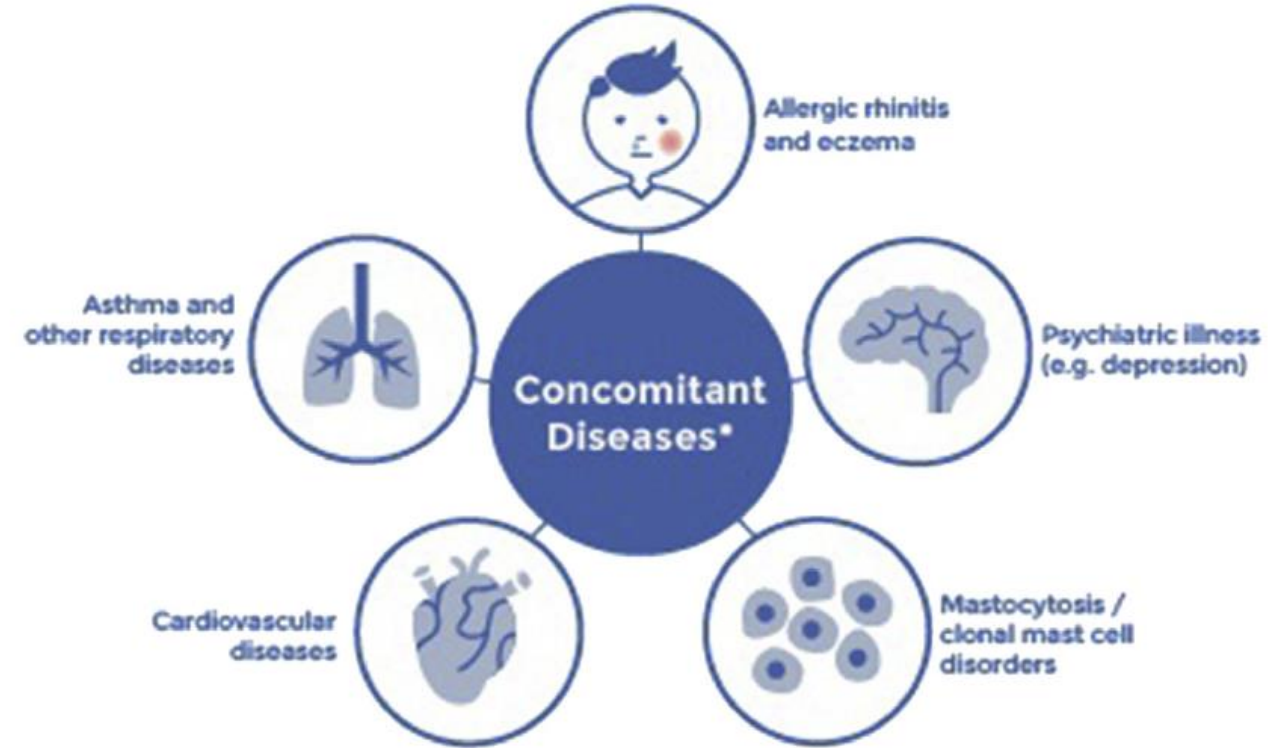
- Lateks allerjisi, atopi ve latekse düzenli maruziyet gibi risk faktörlerine bağlı olarak gelişmektedir
- Eski yayınlara bakıldığında perioperatif anafilaksilerin %20'sinden sorumlu tutulmaktadır
- Ancak giderek daha az kullanımı bu oranı belirgin olarak düşürmüştür



Anafilaksi Tetikleyicileri

Endojen Nedenler

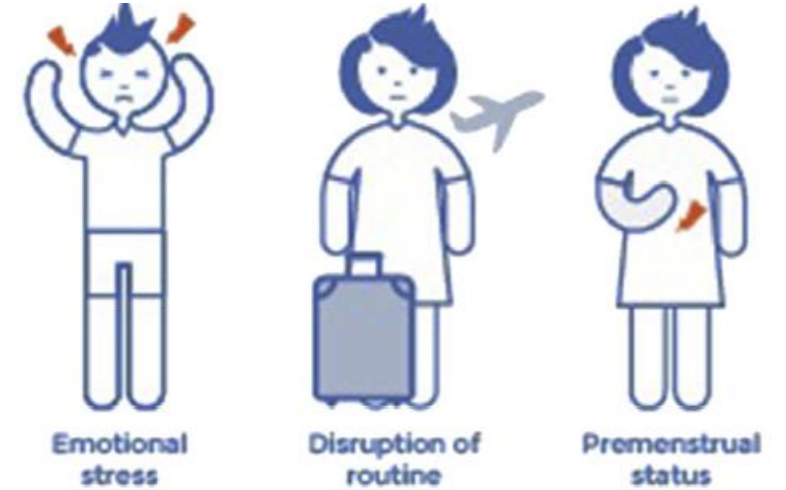
- Atopi
- Sistemik mastositoz
- Mast Hücre Aktivasyon Bozuklukları
- Astım
- Hormonal durum (premenstruasyon)
- Kardiyovasküler hastalıklar



Anafilaksi Tetikleyicileri

Eksojen Nedenler

- Fiziksel egzersiz
- Enfeksiyonlar
- Emosyonel stres
- Uyku eksikliği
- Alkol alımı
- İlaçlar





Changes in anaphylaxis trends and characteristics in emergency department admissions in Türkiye: From 2015 to 2021 based on the Ministry of Health database

Elif Soyak Aytekin, MD^a, Seda Şirin, MD^{b,a}, Esra Kıratlı Nalbant, MD^c, Naim Ata, MD^d, Ahmet Sertçelik, MD^e, Mustafa Mahir Ülgü, MD^f, Şuayip Birinci, MD^g, Koray Harmancı, MD^h and Zülfikar Akelma, MD^{b,i*}

ED admission no.	21,370
Male gender no, (%)	10,957 (51.3)
Age, median (Q1-Q3) ^a	38 (22-53)
Age group no, (%) ^a	
0-1 year	403 (1.9)
2-5 years	963 (4.6)
6-12 years	1663 (7.9)
13-17 years	1248 (5.9)
18-65 years	14,592 (69.4)
>65 years	2151 (10.2)
Number of admissions per person: (total patients no:20653), (%)	
1 admission	20,058 (97.1)
2 admissions	520 (2.5)
3 admissions	51 (0.3)
4 admissions	14 (0.1)
5 admissions	5
6 admissions	1
7 admissions	1
8 admissions	2
9 admissions	1
Biphasic reaction no, (%)	80 (0.4)
Hospitalization no, (%)	6090 (28.5)
ICU hospitalization no, (%)	1053 (4.9)
Follow-up time, hour, median(Q1-Q3) ^b	4.97 h (1.53-17.55 h)
Distribution of the patients according to follow-up time, (%) ^b	
<1 h	2092 (16.6)
1-3 h	2831 (22.5)
3-6 h	1850 (14.7)
6-12 h	1715 (13.6)
12-24 h	1569 (12.5)
24-72 h	1042 (8.3)
72 hrs- 7 days	500 (4.0)
7 days- 1 mo	911 (7.2)
>1 mos	88 (0.7)
Treatments ^c	
Epinephrine no, (%)	7847 (49.6)
Norepinephrine no, (%)	93 (0.6)
Dopamine no, (%)	211 (1.3)
Dobutamine no, (%)	4 (0.02)
EAI prescription ^d no: (%)	849 (6.9)
Total IgE kU/L, median, IQR ^e	126.9 (47.3-301.5)

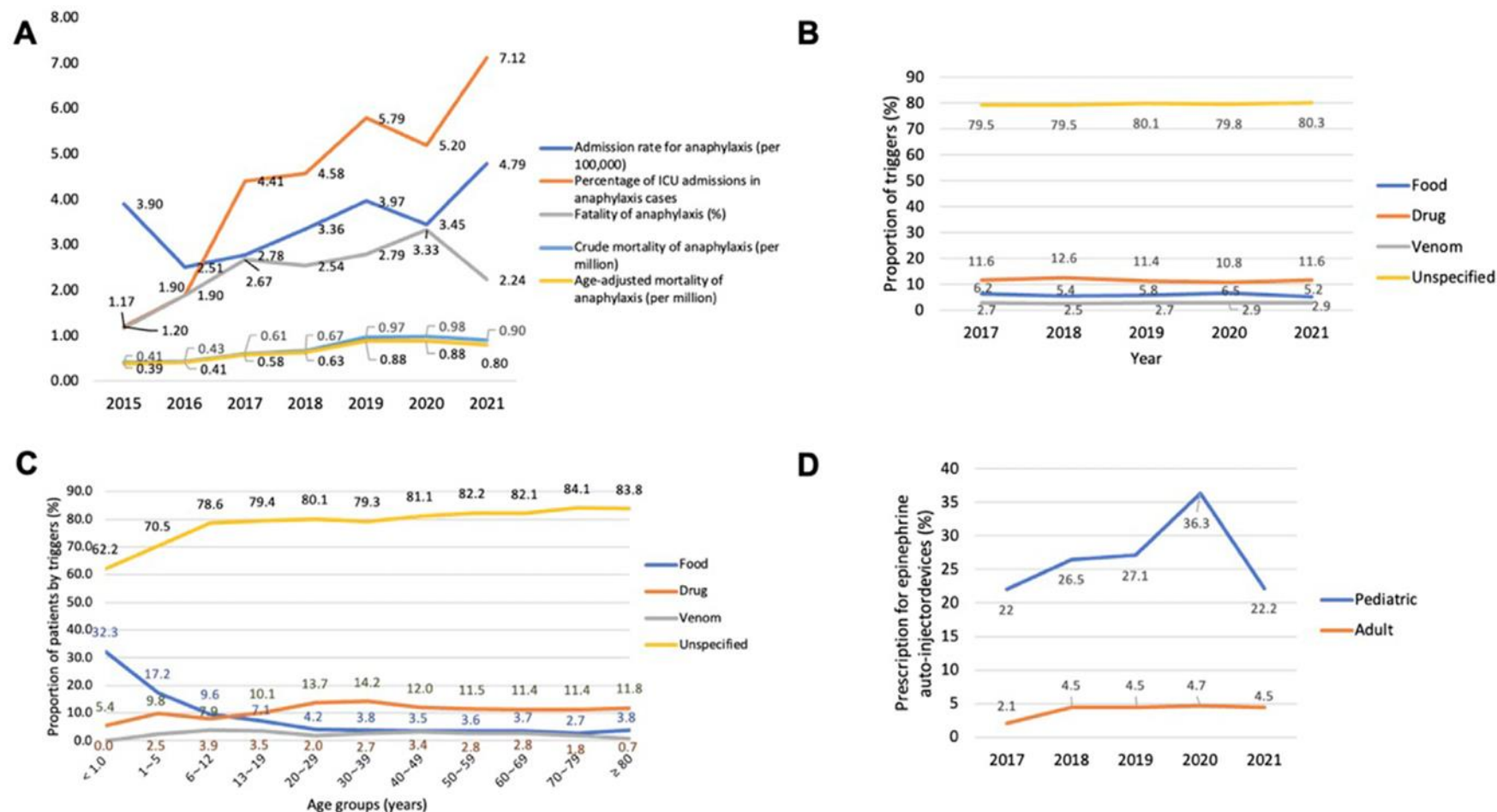


Fig. 2 A: Annual distributions of admission rates for anaphylaxis per 10^5 population; percentages of ICU hospitalization in anaphylaxis cases; fatality of anaphylaxis; crude and age-adjusted mortality of anaphylaxis per million population. **B:** Annual distribution of triggers in admissions to EDs with anaphylaxis (Data is only available for 3297 admissions). **C:** The triggers of anaphylaxis within the age groups (Data is only available for 3297 admissions). **D:** Annual distribution rates of EAI prescription in adults and children.

	All cases				Pediatrics				Adults			
	Discharged n = 20,229 (%)	Exitus n = 424 (%)	Total n = 20,653 (%)	P value	Discharged n = 4025 (%)	Exitus n = 11 (%)	Total n = 4036 (%)	P- value	Discharged n = 15,861 (%)	Exitus n = 413 (%)	Total n = 16,274	p- value
Male gender no, (%)	10,381 (51.3)	228 (53.8)	10,609	0.6	2349 (58.4)	8 (72.8)	2357 (58.4)	0.379	8032 (50.6)	220 (53.3)	8252 (50.7)	0.567
Age, median (Q1 - Q3) ^a	38 (22-53)	59 (46-72)	38 (22-53)	<0.001	8 (4-13)	7 (3-14)	8 (4-13)	0.824	43.0 (32.0-56.0)	60 (46.5-72.0)	44 (33-54)	<0.001
Hospital stay (hour)	5.02 (1.56-17.86)	3.26 (1.25-29.46)	5.02 (1.55-17.67)	0.006	9.52 (2.03-22.11)	5.04 (0.70-55.57)	9.51 (2.03-22.09)	0.566	4.54 (1.48-16.63)	3.15 (1.26-12.67)	4.48 (1.48-16.46)	0.033
Total IgE (kU/L)	126.9 (48.7-302.1)	65.0 (20.2-181.5)	126.9 (47.3-301.5)	0.236	107.7 (40.8-284.5)	-	107.7 (40.8-284.5)		136.4 (56.6-308.3)	99.5 (42.9-205.2)	135.4 (56.5-305.4)	0.523
Treatments after admission ^b	<i>Data is available for 14,879 patients</i>	<i>Data is available for 339 patients</i>	<i>Data is available for 15,218 patients</i>		<i>Data is available for 2811 patients</i>	<i>Data is available for 7 patients</i>	<i>Data is available for 2818 patients</i>		<i>Data is available for 11,832 patients</i>	<i>Data is available for 332 patients</i>	<i>Data is available for 12,164 patients</i>	
Epinephrine	7167 (48.2)	268 (79.1)	7435 (48.9)	<0.001	1021 (36.3)	7 (100)	1028 (36.5)		6019 (50.9)	261 (78.6)	6280 (51.6)	<0.001
Norepinephrine	56 (0.4)	29 (8.6)	85 (0.6)	<0.001	3 (0.1)	1 (14.3)	4 (0.1)		52 (0.4)	28 (8.4)	80 (0.7)	<0.001
Dopamine	118 (0.8)	86 (25.4)	204 (1.3)	<0.001	9 (0.3)	1 (14.3)	10 (0.4)		99 (0.8)	85 (25.6)	184 (1.5)	<0.001
Dobutamine	0 (0)	4 (1.2)	4 (0.1)	<0.001	0 (0)	0	0 (0)		0 (0)	4 (1.2)	4 (0.1)	<0.001
Coexisting atopic diseases no. (%) ^c	<i>Data is available for 19,716 patients</i>	<i>Data is available for 418 patients</i>	<i>Data is available for 20,134 patients</i>		<i>Data is available for 3917 patients</i>	<i>Data is available for 11 patients</i>	<i>Data is available for 3928 patients</i>		<i>Data is available for 15,626 patients</i>	<i>Data is available for 407 patients</i>	<i>Data is available for 16,033 patients</i>	
Asthma	4568 (23.2)	152 (36.4)	4720	<0.001	828 (21.1)	5 (45.4)	833 (21.2)	0.049	3710 (23.7)	147/(36.1)	3857 (24.1)	<0.001
Allergic Rhinitis	6644 (33.7)	137 (32.8)	6781	0.693	1193(30.5)	4 (36.3)	1197 (30.5)	0.745	5413/(34.6)	134/(32.9)	5547 (34.6)	0.472
Urticaria	5254 (26.6)	81 (19.4)	5335	<0.001	1057 (27.0)	1 (9.1)	1058 (26.9)	0.308	4162 (26.6)	80 (19.7)	4242 (26.5)	0.002
Mastocytosis	15 (0.1)	0	15 (0.1)	0.730	5 (0.1)	0	5 (0.1)		8 (0.05)	0	8 (0.05)	
ICU hospitalization	932 (4.6)	96 (22.6)	1028 (5.0)	<0.001	120 (3.0)	2 (18.2)	122 (3.0)	0.042	797(5.0%)	94 (22.8)	891 (5.5)	<0.001
Death							11 (0.3)				413 (2.5)	
EAI prescription ^d	725 (6.2)		725 (6.2)		405 (20.4%)		405 (20.4%)		312 (3.2)		312 (3.2)	

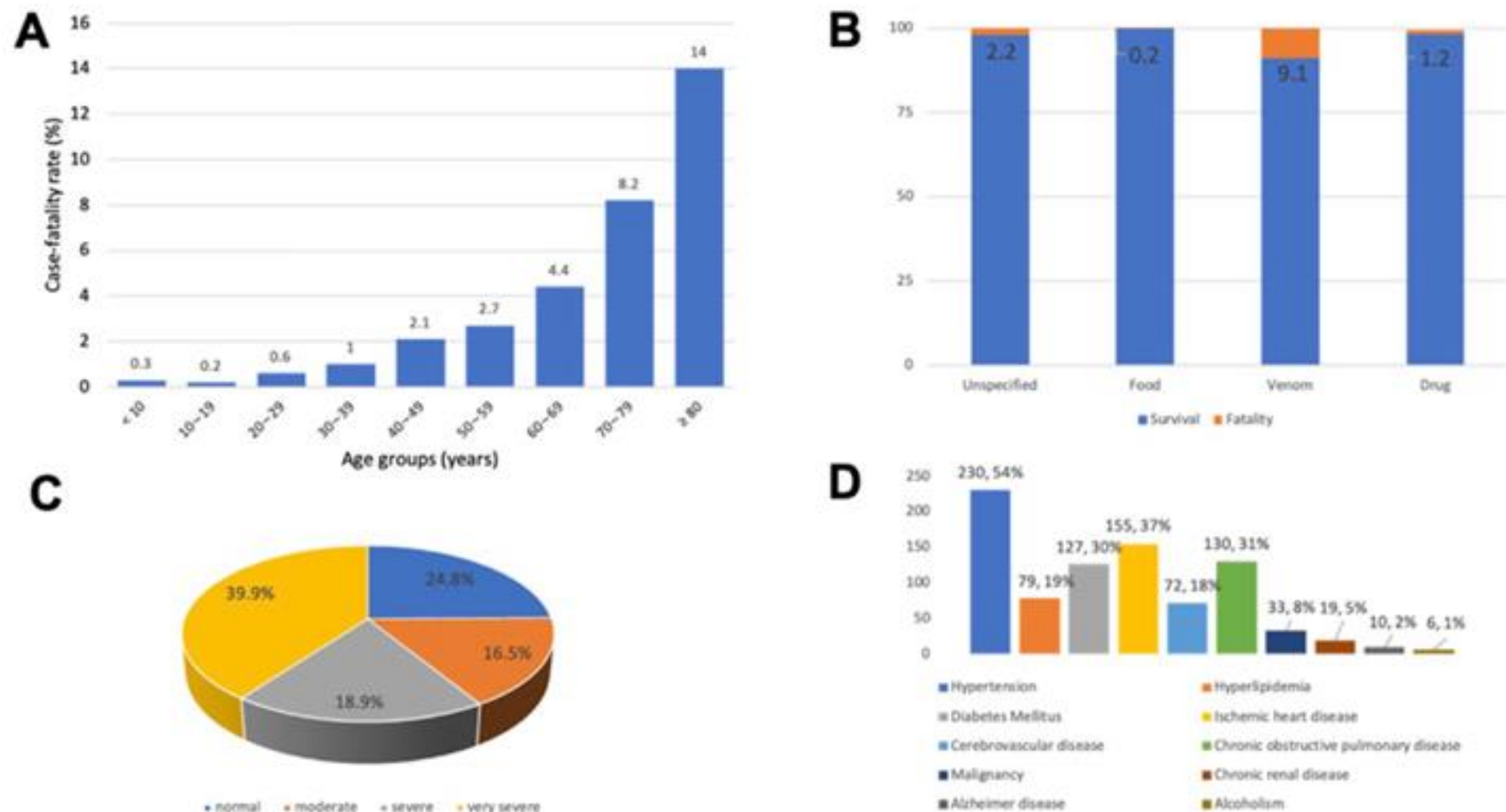


Fig. 3 **A:** Anaphylaxis fatality rates according to age groups. **B:** Anaphylaxis fatality rate according to triggers (%). **C:** The classification of the morbidities of the patients with fatal anaphylaxis. **D:** Comorbidities of the patients with fatal anaphylaxis.

Patofizyoloji

İmmünolojik

- IgE aracılı
- IgE aracılı olmayan
 - IgG aracılı
 - Sitokin salınımı ve sitokin fırtınası
 - Koagülasyon sistemi aktivasyonu
 - Kompleman sistem aktivasyonu

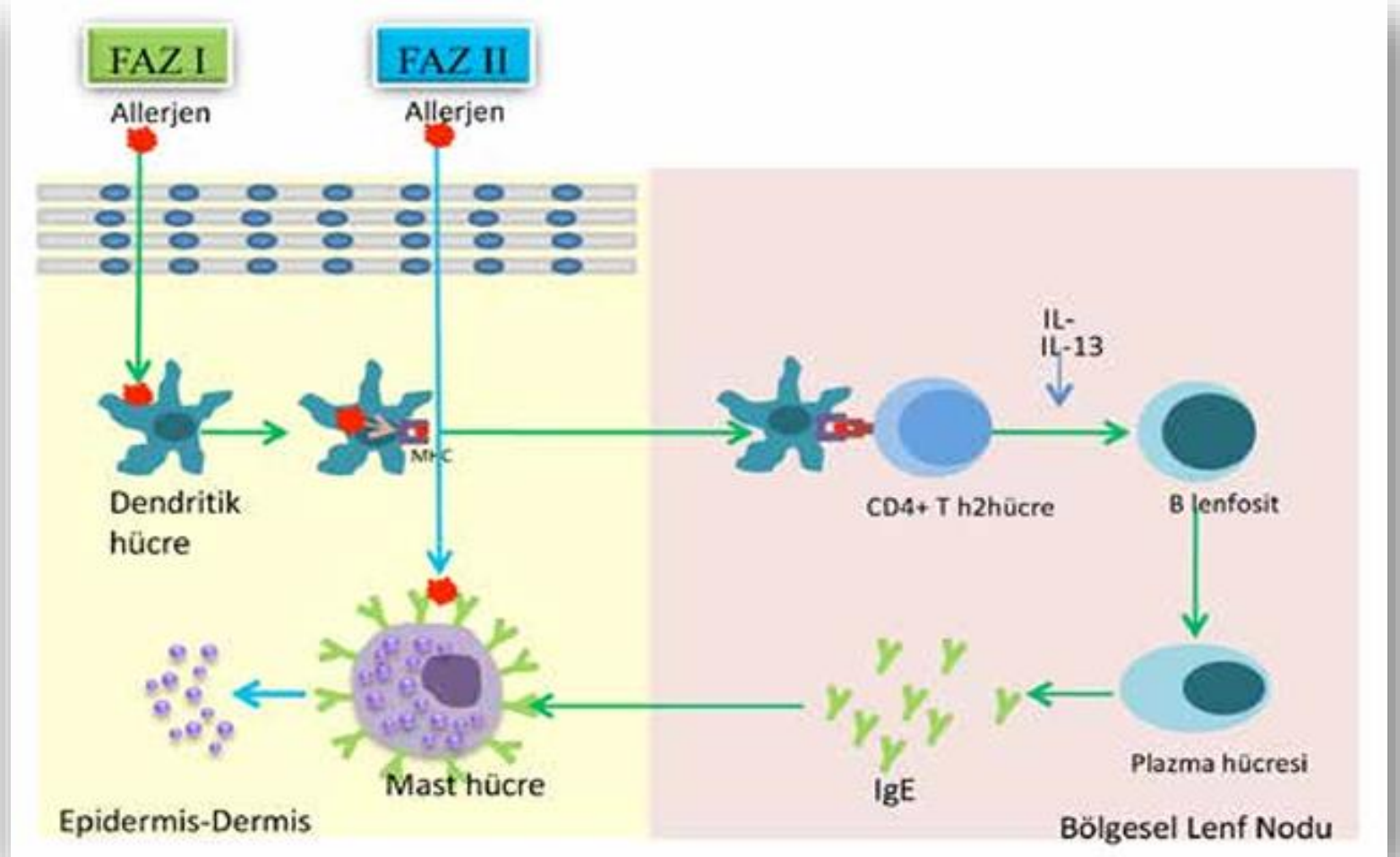
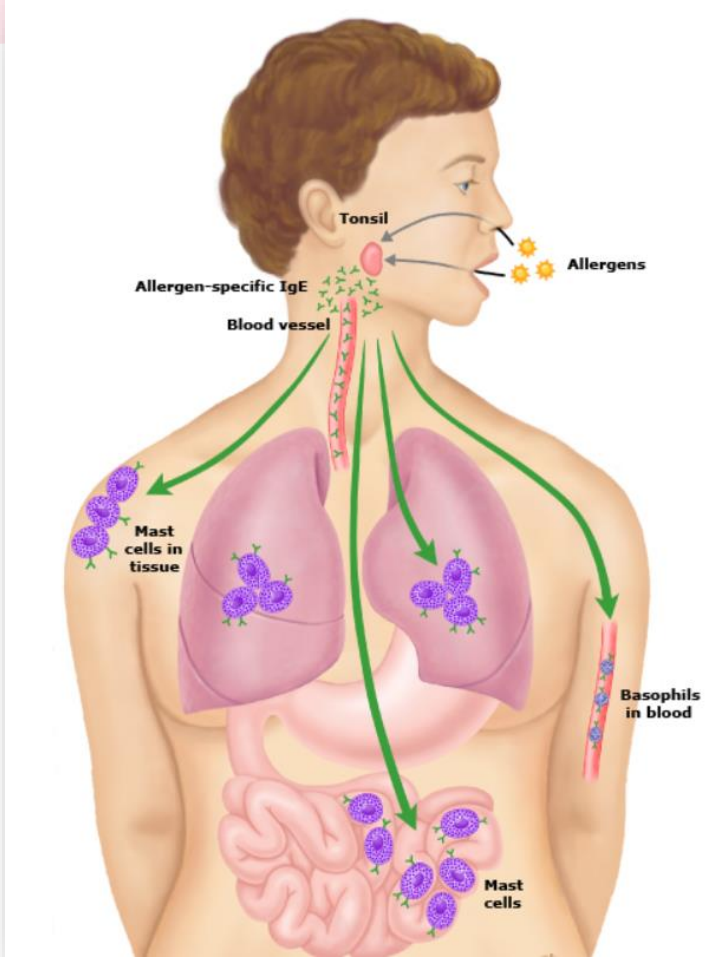
Non-
immünolojik

- Doğrudan mast hücresi/bazofil aktivasyonu
- Mast Hücre Bozuklukları
- Kalıtsal Alfa-Triptazemi sendromu
- İdiyopatik

Patofizyoloji-IgE Aracılı

- Hem hayvan modellerinde hem de insanlarda gösterilmiştir
- Klinik pratikte gördüğümüz anafilaksi olgularının büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır
- Allerjenin mast hücreleri ve/veya bazofillerdeki yüksek afiniteli IgE reseptörlere (FcεRI) bağlı konumdaki iki veya daha fazla IgE'ye çapraz bağlanması sonucu gelişir
- Bağlanma sonrası aktive olan hücrelerin salgıladığı mediyatörler ve sitokinlere bağlı klinik bulgular ortaya çıkar
- IgE aracılı anafilaksi de rol oynayan patofizyolojik yolak iki fazda gerçekleşir
 - Birinci fazda duyarlanma
 - İkinci fazda allerjenle tekrar karşılaşıldığında mast hücre/bazofil degranülasyonu

Patofizyoloji-IgE Aracılı



Patofizyoloji-IgE Aracılı

- Yiyecekler (Yer fıstığı, buğday, soya, süt, yumurta, kabuklu deniz ürünleri)
- İlaçlar (Antibiyotikler, anestezipler, kemoterapi ilaçları, biyolojikler)
- Alfa-gal (Kırmızı et)
- Hormonlar (progesteron)
- Hymenoptera venom (Eşek arıları, yaban arıları)



Mast hücrelerinden;

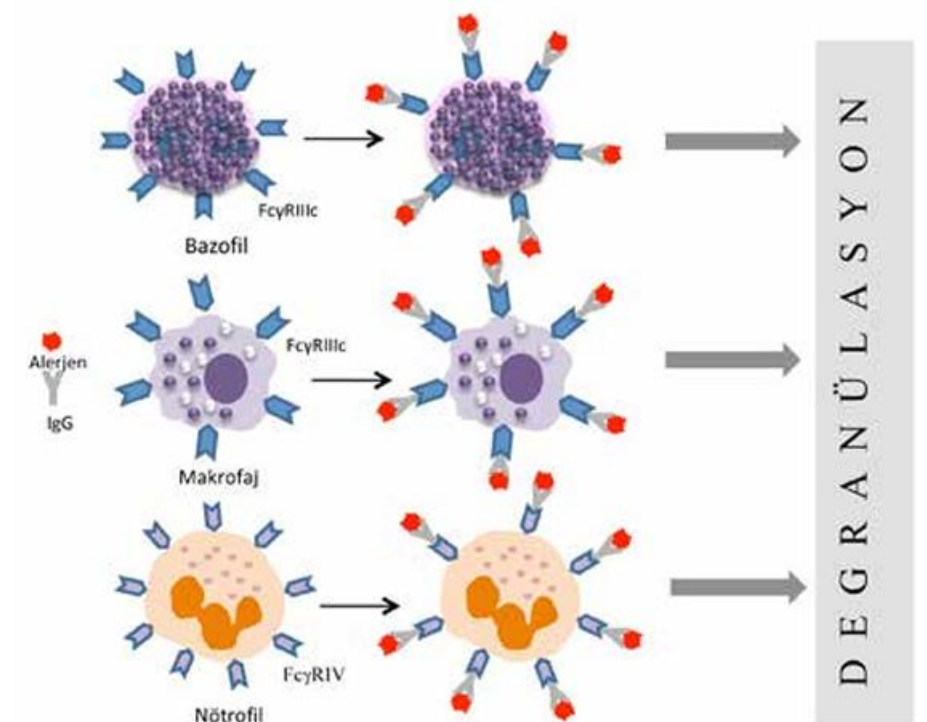
- Histamin
- Triptaz
- PAF
- NO
- Lökotrienler
- Proteazlar (kimaz)
- Prostaglandinler
- TNF- α



- Ürtiker
- Anjiyoödem
- Kusma
- İshal
- Hipotansiyon

Patofizyoloji-IgG Aracılı

- Hayvan modellerinde gösterilmiştir, insanlarda gösterilememiştir
- Anafilaksi geçiren ancak deri testi ya da in vitro yöntemlerle alerjen spesifik IgE saptanamayan olgularda IgG aracılı anafilaksi söz konusu olabilir
- İnsanlarda mekanizmanın tam olarak aydınlatılabilmesi için daha fazla veriye ihtiyaç vardır



Patofizyoloji-IgG Aracılı

- IVIG
- Kan transfüzyonu
- Monoklonal antikorlar (Rituksimab)



IgG immün kompleksleri makrofajlar üzerindeki düşük afiniteli reseptör FcγRIII'e bağlanır;

- PAF
- Serotonin
- Tromboksan A2 sentezi



- Wheezing
- Hipovolemi
- Hipotansiyon
- Anjiyoödem
- İshal

Patofizyoloji

Sitokin Salınımı ve Sitokin Fırtınası

- Kemoterapi ilaçları
- Monoklonal antikörler

Mast hücreleri, monositler ve T hücrelerinden;

TNF- α
IL-1 β
IL-6
MCP-1

- Kızarıklık
- Bulantı
- Ateş
- Hipoksemi
- Hipotansiyon

Koagülasyon Sistemi Aktivasyonu

- İlaçlar

Mast hücrelerinden salgılanan Heparin;

Faktör XII
Kallikrein
Bradikinin aktivasyonu

- Anjiyoödem
- Wheezing
- Hipotansiyon

Patofizyoloji- Kompleman Sistem Aktivasyonu

- İlaçlar
- Hemodiyaliz
- Toksinler (Vespid Toksin)
- Polietilen glikol



- İmmün kompleksler anafilatoksin (C5a/C3a) üretimine neden olur
- Anafilatoksinler mast hücreleri, bazofiller ve diğer hücre tipleri üzerindeki komplement reseptörlerine bağlanır
- Mediatör salınımına neden olur

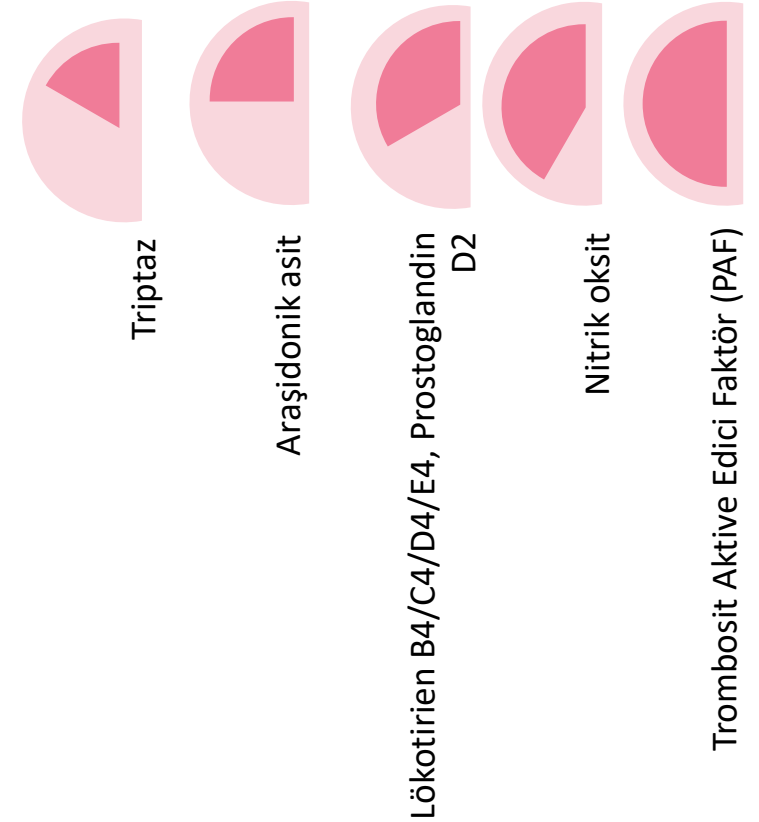
Non-immunolojik

	Tetikleyiciler	Mediatörler	Fenotip
Doğrudan mast hücre/bazofil aktivasyonu	Aspirin ve Nonsteroidal Antiinflatuar İlaçlar	Mast hücreleri/bazofillerden triptaz, sitokin, histamin salınımı	Anjiyoödem, kızarıklık, wheezing, hipotansiyon
	Fiziksel (Egzersiz, güneş ışığı, sıcaklık değişiklikleri)		
	Antibiyotikler ve anestezipler (Florokinolonlar, vankomisin, tubokurarin, atrakuronyum)		
	Radyokontrast maddeler		
Mast Hücre Bozuklukları	Egzersiz, ilaçlar, hymenoptera venomu		
	Yemek, stres, alkol		
	Sistemik mastositoz		
	Mast hücre aktivasyon sendromu		
Kalıtsal Alfa-Triptazemi sendromu Otozomal dominant sendrom		Alfa-triptaz (TPSAB1) kodlayan genin kopya sayılarının artması Triptaz seviyeleri yüksek	İshal, miyalji, yorgunluk, ürtiker, pruritus ve anafilaksi
İdiyopatik anafilaksi Dışlama tanısı			Ürtiker, anjiyoödem, hipotansiyon, senkop, anafilaksi

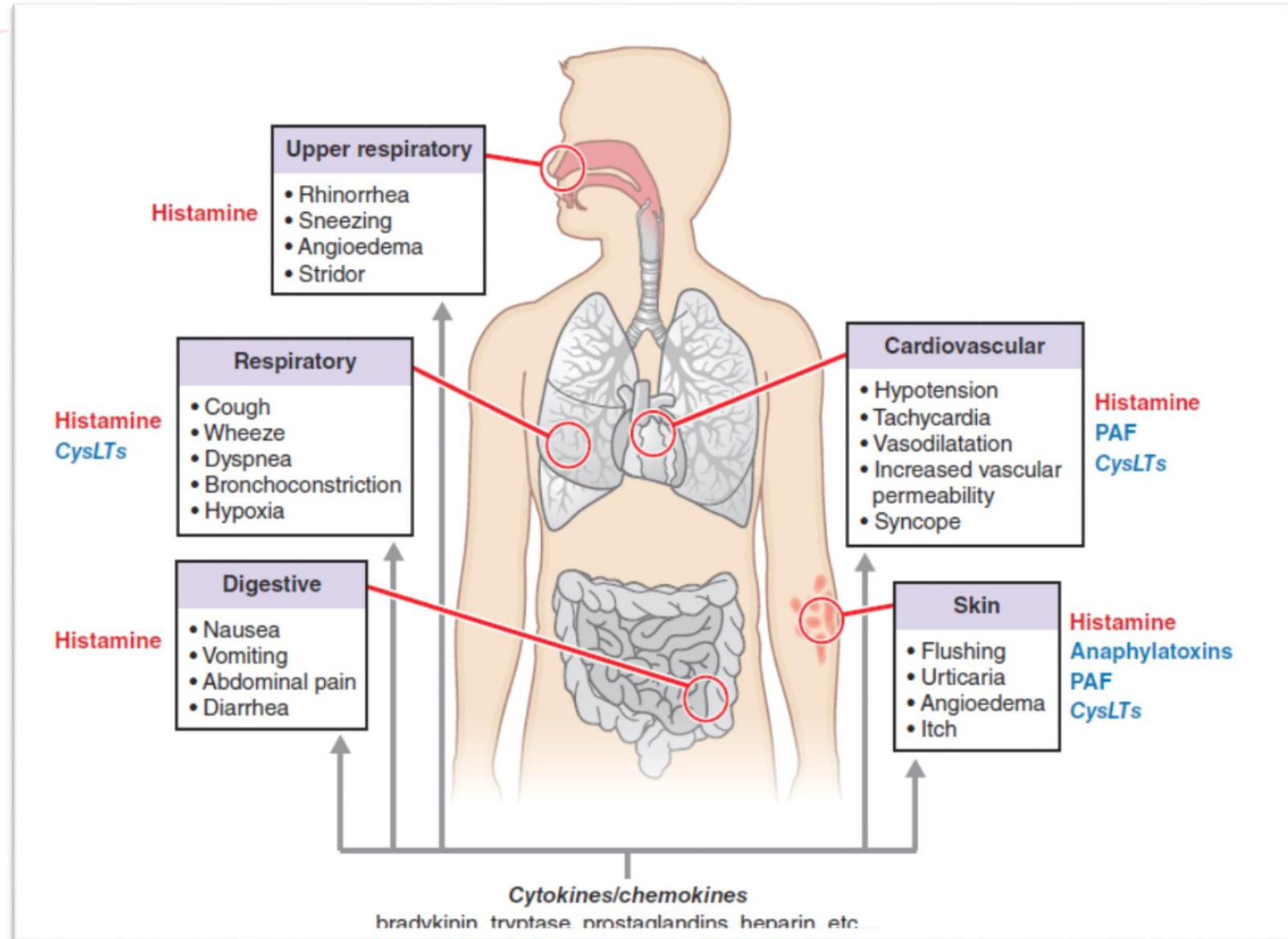
Başlıca Mediatorler

- Anafilaksideki belirti ve bulguların büyük çoğunluğunda rol oynar

H1 Reseptörü	H2 Reseptörü	H3 Reseptörü	H4 Reseptörü
Vasküler düz kaslarda gevşeme ile vazodilatasyon	Vasküler düz kaslarda gevşeme ile vazodilatasyon	Noradrenalin salınımı inhibisyonu	Mast hücrelerden sitokin salınımını uyarma
Vasküler geçirgenlikte artış	Vasküler geçirgenlikte artış		Kaşıntı
Mukus viskozitesi artar	Mukus sekresyonu artar		Kemotaksis
Ekstravasküler düz kaslarda kasılma • Bronkospazm • Gastrointestinal sistem ve uterusu spazm • Kardiyovasküler sistemde taşikardi ve koroner vazospazm	Kalp hızını ve ventriküler kasılmayı artırır		
	Uterusta gevşeme		



Histamin



Başlıca Mediatorler



Histamin



Triptaz

Esas olarak mast hücrelerinde

Bazofillerde ve myeloid prekürsör hücrelerde az miktarda

Kompleman sistemi, koagulasyon yolağı ve kinin-kallikrein sistemini aktive edebilir

Bu yolakların aktivasyonu sonucu anjiyoödem, hipotansiyon ve dissemine intravasküler koagülopati gelişebilir

Bağ dokusundaki mast hücrelerde triptaz düzeyi yüksek iken, solunum sistemi ve GİS mukozasında bulunan mast hücreleri daha az triptaz içermektedir

Besin ilişkili anafilaksilerde triptaz düzeyi ile korelasyon daha zayıf



Araşidonik asit



Lökotrien
B4/C4/D4/E4, Prostoglandin D2



Nitrik oksit



Trombosit Aktive Edici Faktör
(PAF)



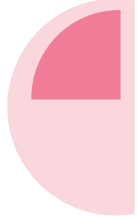
Başlıca Mediatorler



Histamin



Triptaz



Araşidonik asit

Lipooksijenaz ve COX yolağı ile lökotrien, prostaglandin ve PAF gibi çeşitli proinflamatuvar mediyatörlere dönüşür

Bu mediyatörler bronkospazm, hipotansiyon ve eriteme neden olur



Lökotirien B4/C4/D4/E4,
Prostaglandin D2



Nitrik oksit

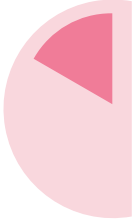


Trombosit Aktive Edici
Faktör (PAF)

Başlıca Mediatorler



Histamin



Triptaz



Araşidonik asit

Lökotrien B4/C4/D4/E4, Prostaglandin D2



Lökotrien B4; bifazik ve uzamış anaflaktik reaksiyonlarda rol oynayabilir

Sisteinil lökotrienler; lökotrien C4,D4,E4

Mast hücreleri, bazofiller ve makrofajlar tarafından araşidonik asitten sentezlenirler

Endotel geçirgenliği ve vazodilatasyonu arttırırlar

Vasküler etkileri histaminden daha güçlü

Prostaglandin D2; vazodilatasyon, vasküler geçirgenlikte artış, bronkokonstrüksiyon, nötrofil kemotaksisi ve eozinofil aktivasyonunda da rol oynar



Nitrik oksit



Trombosit Aktive Edici Faktör (PAF)

Başlıca Mediatorler



Histamin



Triptaz



Araşidonik asit



Lökotrien B4/C4/D4/E4,
Prostaglandin D2



Nitrik oksit

Güçlü bir vazodilatör

Vasküler tonusun ve bölgesel kan basıncının kontrolünde rol oynar

Mast hücreden mediyatör salınımını inhibe eder, bronşiyal düz kasi gevşetir ve vasküler geçirgenliği artırır

Bronkospazmı azaltırken hipotansiyonu artırır

Anafilaksideki net etkileri ise vasküler düz kasta gevşeme ve geçirgenlikte artıştır



Trombosit Aktive Edici
Faktör (PAF)

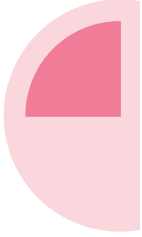
Başlıca Mediatorler



Histamin



Triptaz



Araşidonik asit



Lökotrien B4/C4/D4/E4, Prostaglandin D2



Nitrik oksit



**Trombosit Aktive Edici
Faktör (PAF)**

Hayvan modellerinde PAF ve PAF-AH (asetil hidrolaz) antagonistlerinin anafilakside etkili olduğu gösterilmiştir

Akciğer ve dolaşımdaki mast hücrelerden histamin salınımını uyardığı ve anafilakside mast hücre aktivasyonuna katkı sağladığı düşünülmektedir

Vasküler geçirgenlikte artış, bronkokonstrüksiyon, kardiyak debide azalma

Sitokin ve Kemokinler

IL-4 ve IL-13

- Anafilaksiye erken cevapta rol oynarlar

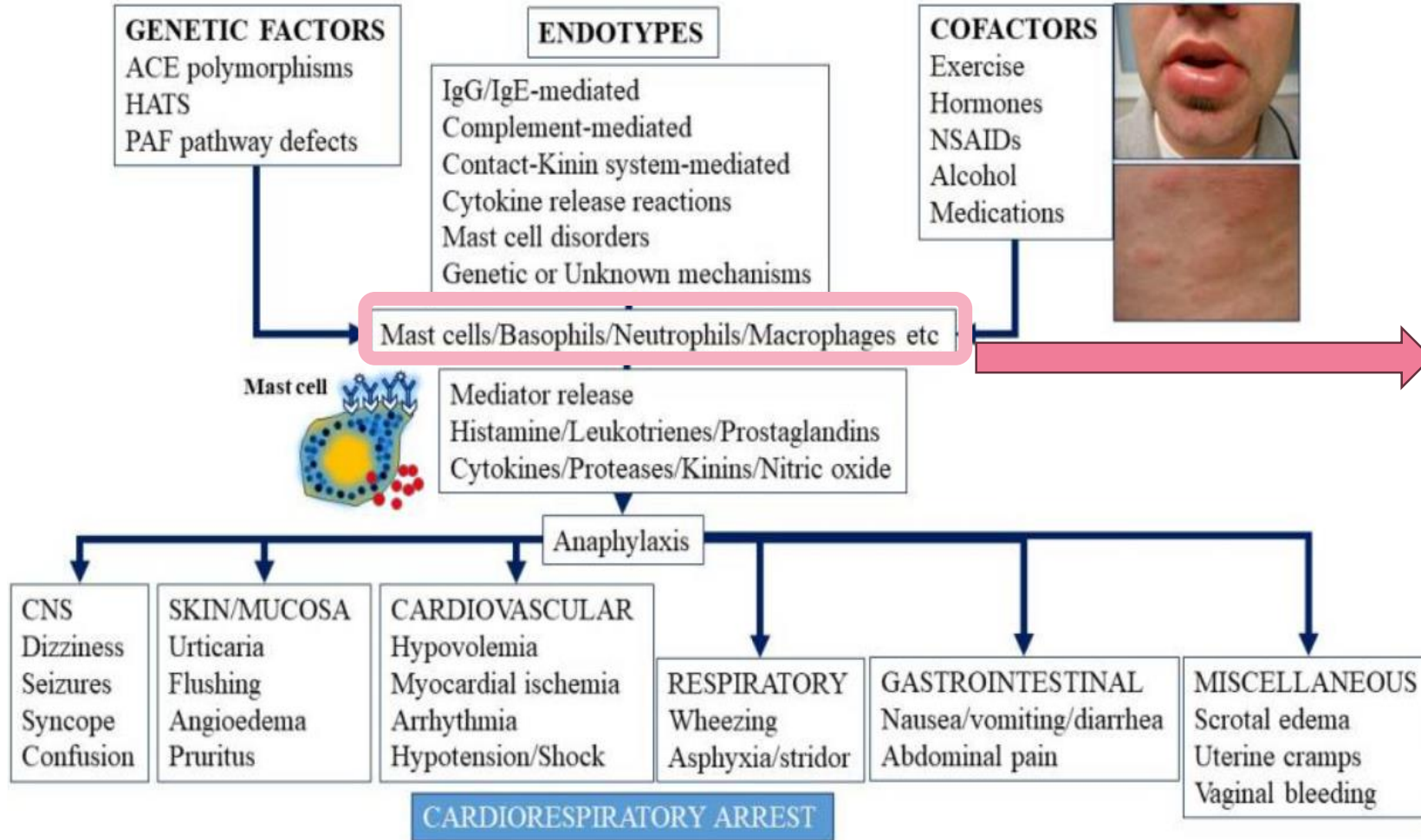
IL-25

- Eozinofiliyi uyarır
- Dokuda IL-4, IL-5 ve IL-13 ekspresyonunu artırır

IL-33

- Hayvan modellerinde antijenden bağımsız olarak mast hücre degranülasyonu ve sistemik anafilaksiye neden olduğu gösterilmiş
- Henüz insanlardaki rolü tam olarak bilinmemekle

Klinik Bulgular



- Anafilakside rol oynayan temel hücreler mast hücreleri ve daha az oranda bazofillerdir
- Henüz insanlarda tam olarak gösterilmemiş olmakla birlikte makrofaj ve nötrofil gibi farklı hücreler de anafilaksi gelişiminde rol oynamaktadır

Klinik Bulgular

Sistemler	Belirti ve bulgular	Görölme oranı %
Deri ve mukoza	Kızarıklık, kaşıntı, ürtiker, anjiyoödem, morbiliform döküntü Konjonktival eritem, göz yaşarması Dudak, dil, damak ve uvulada kaşıntı ve şişlik	80-90
Solunum	Burun; kaşıntı, tıkanıklık, akıntı, hapşırık Larinks; kaşıntı, darlık hissi, disfoni, seste kabalaşma, kuru öksürük, stridor Akciğer; nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi, öksürük, hışıltı/bronkospazm (azalmış PEF) Siyanoz	70
Gastrointestinal	Bulantı, kramp tarzında karın ağrısı, kusma, ishal, disfaji	30-45
Kardiyovasküler	Göğüs ağrısı, çarpıntı, taşikardi, bradikardi, disritmi, baygınlık hissi, mental değişiklik, hipotansiyon, sfinkter kontrolünün kaybı, şok, arrest	10-45
Nörolojik	Huzursuzluk, zonklayıcı baş ağrısı, baş dönmesi, konfüzyon Bebek ve küçük çocuklarda ani davranış değişiklikleri (irritabilite, oyunu kesme vb)	10-15
Diğer	Ağızda metalik tat, uterus kasılmaları (postpubertal)	

Tam-EAACI 2021

Üç kriterden biri

1

Akut başlangıçlı cilt, mukoza dokusu veya her ikisinin de tutulumuna ek aşağıdakilerde en az biri

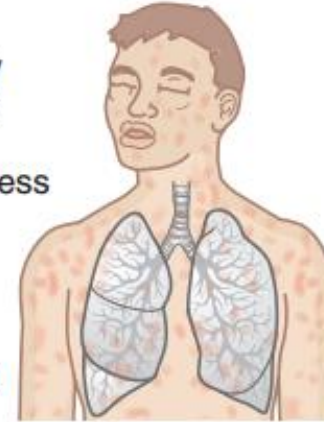
- Solunum semptomları
- Azalmış Sistolik Kan Basıncı (BP) veya uç organ disfonksiyonuna bağlı semptomlar (hipotoni, senkop, inkontinans)

1 Sudden onset of an illness (minutes to several hours), with involvement of the skin, mucosal tissue, or both (e.g. generalized hives, itching or flushing, swollen lips/tongue/uvula)...



...and at least one of the following:

Sudden respiratory symptoms and signs (e.g. shortness of breath, wheeze, cough, stridor, hypoxemia)



Sudden reduced BP or symptoms of end-organ dysfunction (e.g. hypotonia (collapse), incontinence)



Tam-EAACI 2021

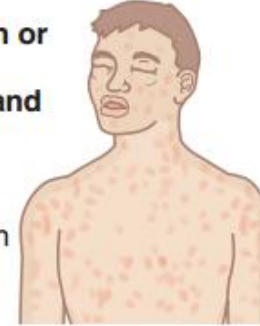
2

Olası bir alerjene maruziyet sonrası birkaç dakika ile birkaç saat arasında aşağıdaki belirtilerden en az 2'sinin gelişmesi

- Cilt-mukoza dokusunun tutulumu
- Solunum semptomları
- Azalmış BP veya ilişkili semptomlar (hipotoni, senkop, inkontinans)
- Persistan gastrointestinal semptomlar (kramp tarzında karın ağrısı, kusma)

2 Two or more of the following that occur suddenly after exposure to a *likely allergen or other trigger** for that patient (minutes to several hours):

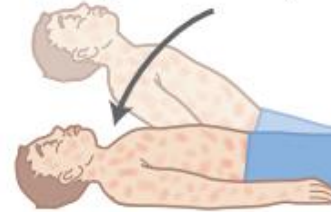
Sudden skin or mucosal symptoms and signs (e.g. generalized hives, itch/flush, swollen lips/tongue/uvula)



Sudden respiratory symptoms and signs (e.g. shortness of breath, wheeze, cough, stridor, hypoxemia)



Sudden reduced BP or symptoms of end-organ dysfunction (e.g. hypotonia (collapse), incontinence)



Sudden gastrointestinal symptoms (e.g. crampy abdominal pain, vomiting)



Tam-EAACI 2021

3

Bilinen alerjene maruziyetten sonra birkaç dakika ile birkaç saat arasında kan basıncının düşmesi

- Bebekler ve çocuklarda; düşük sistolik BP (yaşa özgü) veya sistolik BP'de $>30\%$ azalma
- Yetişkinlerde; sistolik BP <90 mmHg veya başlangıç değerine göre $>30\%$ azalma

3 Reduced blood pressure (BP) after exposure to a *known allergen*** for that patient (minutes to several hours):



Infants and children: low systolic BP (age-specific) or greater than 30% decrease in systolic BP***



Adults: systolic BP of greater than 30% decrease from that person's baseline

Tam-WAO 2020

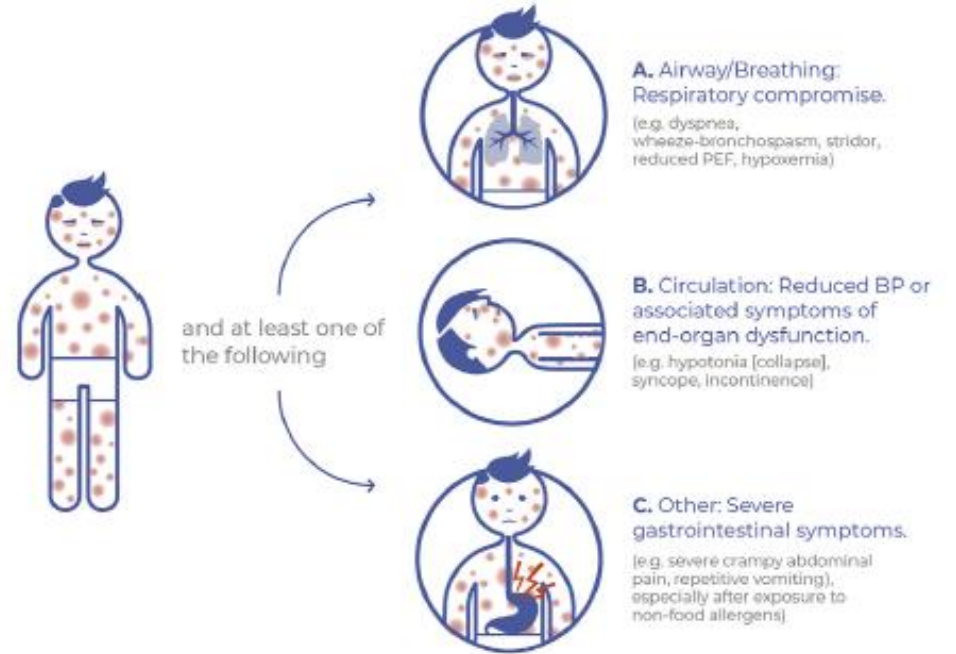
İki kriterden biri

1

Akut başlangıçlı ve cilt, mukoza dokusu veya her ikisinin de tutulumu ve diğer bulgulardan en az birinin varlığı

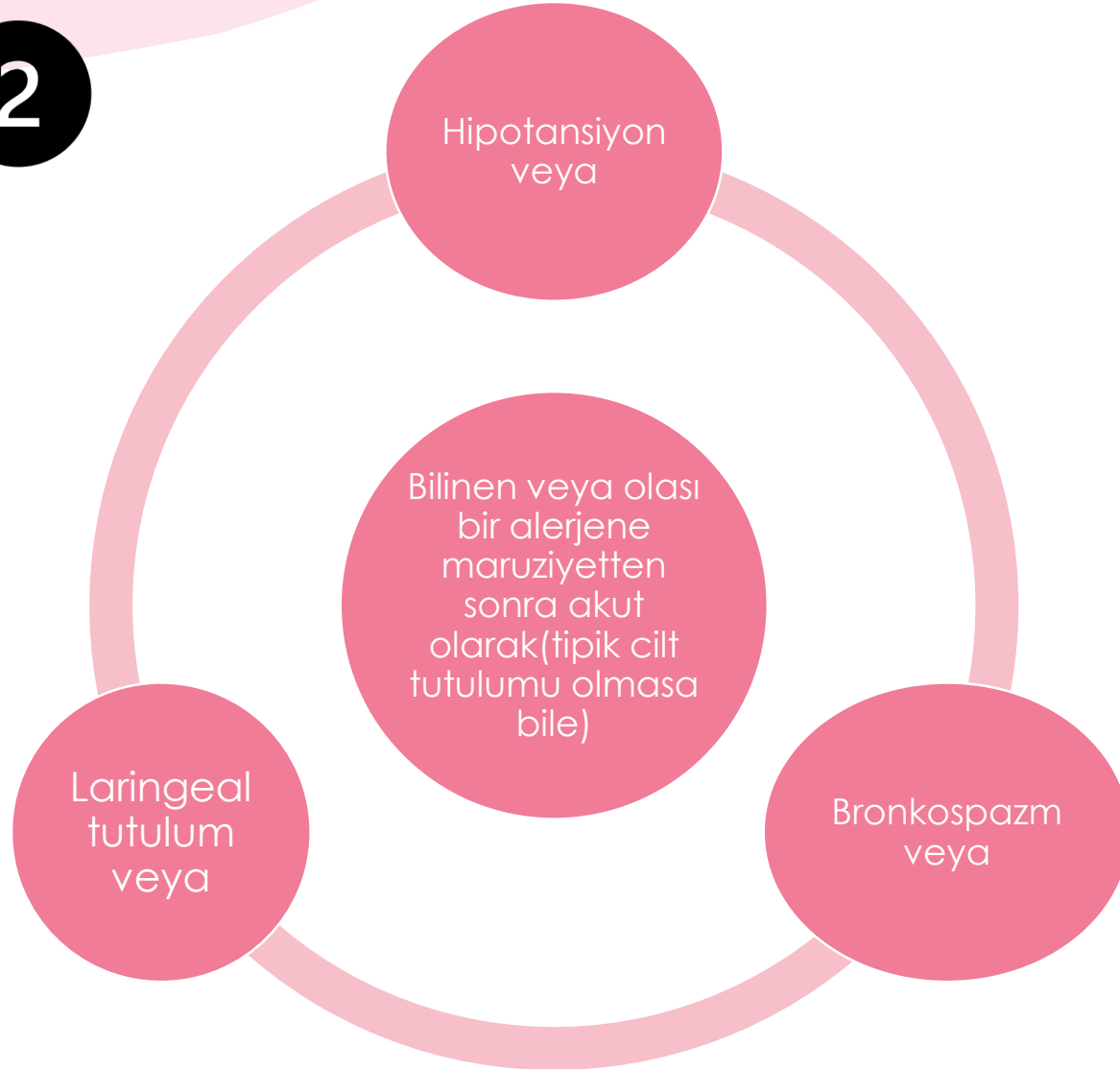
- Solunum semptomları
- Azalmış BP veya uç organ işlev bozukluğunun ilişkili semptomları
- Özellikle gıda dışı alerjenlere maruz kaldıktan sonra şiddetli gastrointestinal semptomlar

1 Acute onset of an illness (minutes to several hours) with involvement of the skin, mucosal tissue, or both (e.g. generalized hives, pruritus or flushing, swollen lips-tongue-uvula)

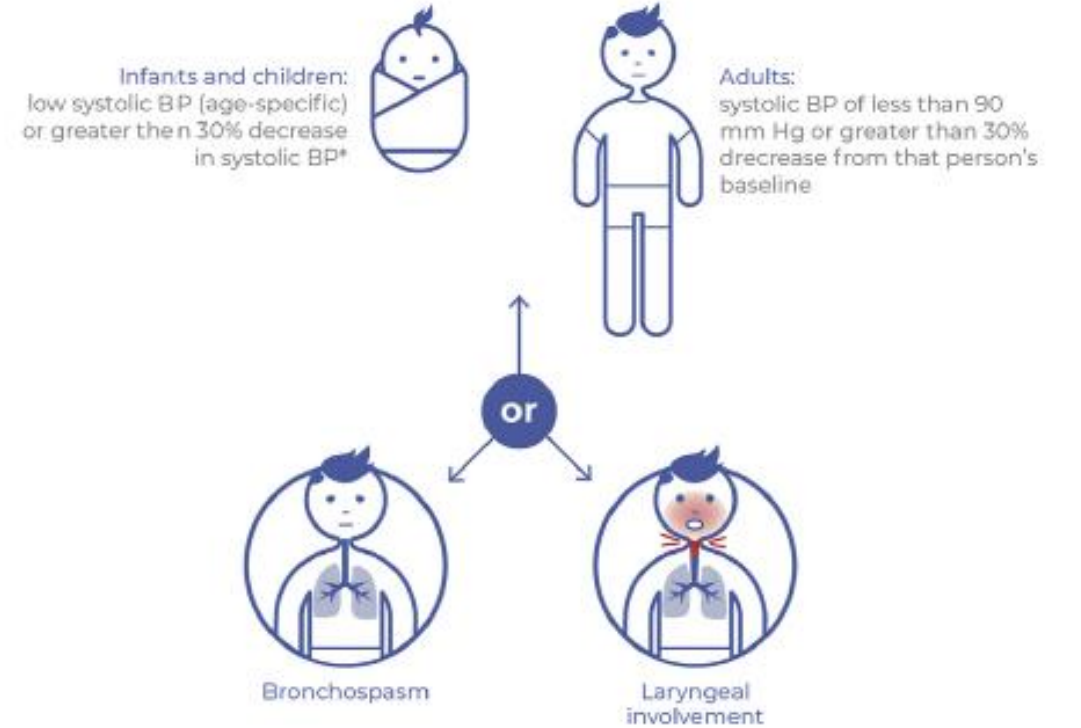


Tam-WAO 2020

2



- 2 Acute onset of **hypotension*** or **bronchospasm** or **laryngeal involvement†** after exposure to a known or highly probable allergen for that patient (minutes to several hours), **even in the absence of typical skin involvement.**



Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, Geller M, Gonzalez-Estrada A, Greenberger PA, Sanchez Borges M, Senna G, Sheikh A, Tanno LK, Thong BY, Turner PJ, Worm M. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J.* 2020 Oct 30;13(10):100472. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100472. PMID: 33204386; PMCID: PMC7607509.



Comparison of recent anaphylaxis diagnostic criteria in real life: Can more patients be diagnosed as having anaphylaxis?

Osman Ozan Yeğit, MD^{a*}, Ayşe Feyza Aslan, MD^a, Raif Coşkun, MD^b, Pelin Karadağ, MD^a, İlkim Deniz Toprak, MD^a, Ali Can, MD^a, Nida Öztö, MD^a, Semra Demir, MD^a, Derya Ünal, MD^a, Müge Olgaç, MD^c and Aslı Gelincik, MD^a

A-Demographic and laboratory features of the patients and potential cofactors during anaphylaxis			
Patients with convincing anaphylaxis n = 774 (%)	Grade 3 or 4 n = 392 (50.6)	Grade 5 n = 382 (49.4)	Univariate logistic regression analyses p value, OR (CI)
Gender			
Female	288 (37.2)	259 (33.5)	NS
Male	104 (13.4)	123 (15.9)	
Age median (IQR)	42 (33-51.5)	42 (34-54)	NS
Serum total IgE level (IU/mL) median (IQR)	103.0 (32.3-250.5)	60.0 (29.7-296.0)	NS
Serum baseline tryptase level (mcg/L) median (IQR)	4.9 (2.9-10.7)	5.0 (2.9-15.0)	NS
Patients with potential cofactors	107 (13.8)	131 (16.9)	
Mastocytosis	6 (0.8)	17 (2.2)	0.022, 2.9(1.1-7.6)
High fever - infection	65 (8.4)	83 (10.7)	NS
Concomitant ACEI usage	26 (3.4)	19 (2.5)	NS
Concomitant Beta Blocker usage	2 (0.3)	3 (0.4)	NS
Alcohol	2 (0.3)	3 (0.4)	NS
Exercise	3 (0.4)	2 (0.3)	NS
Emotional stress	2 (0.3)	1 (0.1)	NS
Travel, sleep disturbance	1 (0.1)	3 (0.4)	NS
B- Elicitors confirmed through allergy work-up			
Elicitors of anaphylaxis n = 271 (%)	Grade 3 or 4	Grade 5	Univariate logistic regression analyses p value, OR (CI)
Venom allergy	44 (16.2)	78 (28.7)	<0.001, 2.6(1.6-4.3)
Food allergy	12 (4.4)	7 (2.6)	NS
Drug allergy	76 (28.0)	50 (18.5)	0.001, 0.4(0.2-0.7)
Latex allergy	2 (0.7)	1 (0.4)	NS
Cold	0 (0.0)	1 (0.4)	NS
Multivariate logistic regression analysis for venom and drug allergy			
Variables	P value	OR	95% CI
Drug allergy	NS	1.1	0.4-2.6
Venom allergy	0.03	2.7	1.1-6.8

WAO 2020	1. Acute onset of an illness (minutes to several hours) with involvement of the skin, mucosal tissue, or both (e.g. generalized hives, pruritus or flushing, swollen lips-tongue-uvula) A: Airway/Breathing Respiratory compromise (e.g. dyspnea, wheeze-bronchospasm, stridor, reduced PEF, hypoxemia) B: Circulation: Reduced BP or associated symptoms of end-organ dysfunction. (e.g. hypotonia (collapse), syncope, incontinence) C: Other: Severe gastrointestinal symptoms. (e.g. severe crampy abdominal pain, repetitive vomiting), especially after exposure to on-food allergens)	n=561
	2. Acute onset of hypotension or bronchospasm or laryngeal involvement after exposure to a known or highly probable allergen for that patient (minutes to several hours), even in the absence of typical skin involvement.	n=213
NIAID/FAAN (EAACI 2021)	1. Acute onset of an illness (minutes to several hours) with involvement of the skin, mucosal tissue or both (e.g. generalized hives, pruritus or flushing, swollen lips-tongue-uvula AND AT LEAST ONE OF THE FOLLOWING a. Respiratory compromise (e.g. dyspnea, wheeze-bronchospasm, stridor, reduced PEF and hypoxemia) b. Reduced BP or associated symptoms of end-organ dysfunction (e.g. hypotonia [collapse], syncope, incontinence)	n=428
	2. Two or more of the following that occur rapidly after exposure to a likely allergen for that patient (minutes to several hours) a. Involvement of the skin-mucosal tissue (e.g. generalized hives, itch-flush, swollen lips-tongue-uvula) b. Respiratory compromise (e.g. dyspnea, wheeze-bronchospasm, stridor, reduced PEF, hypoxemia) c. Reduced BP or associated symptoms (e.g. hypotonia [collapse], syncope, incontinence) d. Persistent gastrointestinal symptoms (e.g. crampy abdominal pain, vomiting)	n=282
	3. Reduced BP after exposure to known allergen for that patient (minutes to several hours) a. Infants and children: low systolic BP (age specific) or >30% decrease in systolic blood pressure b. Adults: systolic BP of <90 mmHg or >30% decrease from that person's baseline	n=19

→ Toplam 774

→ Toplam 729

Laboratuvar Testleri

Mediyatör	Kan örneği alınması için önerilen zaman aralığı (pik zamanı)	Testin ticari kullanılabilirliği	Anafilaksi şiddeti ile korelasyon
Önceden sentezlenen mediyatörler			
Histamin (plazma)	0-30 dakika (5-10 dakika)	Evet	Evet
Histamin (24 saatlik idrarda)	İlk 24 saat boyunca (bilinmiyor)	Evet	Evet
N-metil histamin (24 saatlik idrarda)	İlk 24 saat boyunca (bilinmiyor)	Evet	Evet
N-metil imidazol asetik asit (24 saatlik idrarda)	İlk 24 saat boyunca (bilinmiyor)	Hayır	Bilinmiyor
Triptaz (serum / plazma)	15 dakika-3 saat (60 dakika)	Evet	Evet
Kimaz (plazma / serum)	0-8 saat (bilinmiyor)	Hayır	Bilinmiyor
Heparin (plazma)	Bilinmiyor	Hayır	Evet
Dakikalar sonra üretilen yeni mediyatörler			
Lipoksigenaz ürünü: LTE4 (24 saatlik idrarda)	Başlangıçtan sonra 24 saat içinde (bilinmiyor)	Evet (yalnızca birkaç ticari laboratuvar)	Evet
Siklooksigenaz ürünü: PGD2 (24 saatlik idrarda)	Başlangıçtan sonra 24 saat içinde (bilinmiyor)	Evet (yalnızca birkaç ticari laboratuvar)	Evet
Platalet aktive edici faktör	Bilinmiyor (çok kısa ömürlü 3-13 dakika; PAF-AH ile hızla metabolize olur)	Hayır	Evet
Saatler sonra yeni sentezlenenler			
IL-2 (serum / plazma)	0-10 saat (100 dakika)	Hayır	Evet
IL-4, IL-13 (serum / plazma)	Bilinmiyor	Hayır	Hayır
IL-5 (serum / plazma)	Bilinmiyor	Hayır	Hayır
IL-6 (serum / plazma)	0-10 saat (100 dakika)	Hayır	Evet
IL-10 (serum / plazma)	0-10 saat (100 dakika)	Hayır	Evet
TNF-α (serum / plazma)	Bilinmiyor	Hayır	Hayır
sTNFRI (serum / plazma)	0-10 saat (100 dakika)	Hayır	Evet
IFN-γ (serum / plazma)	Bilinmiyor	Hayır	Hayır

PAF-AH: PAF- asetil hidrolaz, **PGD2:** Prostaglandin D2, **LTE4:** Lökotrienler E4, **IFN-γ:** İnterferon gamma, **TNF-α:** Tümör nekrozis faktör alfa, **sTNFRI:** Solubl tümör nekrozis faktör reseptör I

Ayrıncı Tanı

Yaygın

- Akut astım
- Senkop
- Kaygı/panik atak
- Akut yaygın ürtiker
- Yabancı cisim aspirasyonu
- Kardiyovasküler olaylar (miyokard enfarktüsü)
- Nörolojik olaylar (nöbet, serebrovasküler olay)

Flushing sendromları

- Perimenopoz
- Karsinoid sendrom
- Otonomik epilepsi
- Tiroid medüller karsinomu
- Pankreatik tümör
- Hipoglisemi

Organik Olmayan Hastalık

- Ses teli disfonksiyonu
- Hiperventilasyon

Yemek sonrası sendromlar

- Polen-gıda alerjisi sendromu
- Skombroidoz
- Gıda zehirlenmesi

Şok

- Hipovolemik
- Kardiyojenik
- Septik

Aşırı endojen histamin üretimi ile ilişkili durumlar

- Mastositoz/klonal mast hücre bozuklukları
- Bazofilik lösemi
- Akut promyelositik lösemi
- Hidatik kist

Diğer

- Alerjik olmayan anjiyoödem
- Kalıtsal anjiyoödem tipleri I, II ve III
- ACE inhibitörüyle ilişkili anjiyoödem
- Kapiller sızıntı sendromu
- Kırmızı adam sendromu (vankomisin)
- Feokromositoma

Allerjik Reaksiyon Şiddet Değerlendirilmesi

Severity grades ^b		
Life threatening allergic reactions ↑ Mild allergic reactions		5 <u>ANY Severe:</u> <i>Cardiovascular, Neurologic, Respiratory</i>
		4 <u>ANY Moderate:</u> <i>Cardiovascular, Neurologic, Respiratory</i> OR <u>Severe: Mucosal/angioedema</u>
		3 <u>ANY Mild:</u> <i>Cardiovascular, Neurologic, Respiratory</i>
	2	<u>2 or more Mild, ANY Moderate:</u> <i>Skin, Gastrointestinal, Mucosal/angioedema</i>
	1	<u>ANY Mild:</u> <i>Skin, Gastrointestinal, Mucosal/angioedema</i>

A large, horizontal, pink brushstroke with a rough, textured edge, resembling a paint stroke. It is positioned on the left side of the page.

Tedavi

1. Tetikleyiciyi hemen uzaklaştır

2. IM ADRENALİN

- Uyluk ön-yan yüzüne 1/1000'den (1mg/1ml) 0,01 mg/kg
- >12 yaş tek uygulamada maksimum: 0,5 mg
- <12 yaş tek uygulamada maksimum: 0,3 mg
- Yapılma zamanını kaydet. Gerekirse 5-15 dakikada bir tekrarla.

Kullanıma hazır
adrenalin otoenjeksiyonu:
• 10-25 kg: 0.15 mg
• >25 kg: 0.3 mg

3. Hastayı değerlendir: ABC (hava yolu, solunum, dolaşım),
mental durum, deri ve vücut ağırlığı

4. Hastaya pozisyon ver (sırtüstü yatır, alt ekstremiteleri yükselt ancak nefes almada
zorlanıyorsa oturmasına izin ver, hamile ise sol yana yatır)

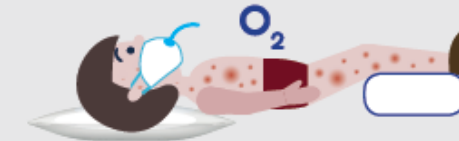
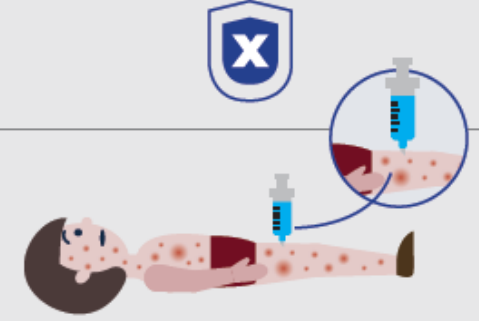
5. Yardım çağır (hastanede resüsitasyon ekibi, acil tedavi servisleri =112)

* 1, 2, 3, 4, 5 aynı anda hızlıca yapılmalıdır

6. Gerekiliyorsa oksijen ver (6-8 L/dk; yüz maskesi veya orofarengeal airway ile)

7. İntravenöz sıvı infüzyonu*

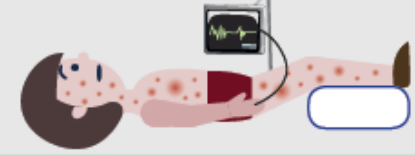
- SF veya Ringer laktat
- Çocuk: 10 mL/kg (Gerekirse 20 mL/kg bolus)
- Erişkin: 1-2 L (ilk 5 dakikada 5-10 mL/kg), İV/İO, hızlı infüzyon (ilk 1 saatte olası en büyük kateter olası en büyük vene)
- * IV sıvı infüzyonu hemodinamik düzensizlik olup olmasına bakılmaksızın her hastaya en az 1 defa 20 mL/kg uygulanabilir



8. Gerekliyse her aşamada kardiyopulmoner resüsitasyon



9. Hastayı **monitörize izle**; (pulsoksimetre, EKG, kan basıncı, şiddetli hipotansiyon veya şok nedeniyle IV sıvı resüsitasyonu alan hastalarda idrar çıkışı)



10. Antihistaminikler

- Difenhidramin veya Feniramin: Çocukta; 1 mg/kg (max: 50 mg) 10 dk'dan uzun sürede, Erişkinde; 25-50 mg İV 5 dk'dan uzun sürede
- Famotidin: Çocukta; 0.25 mg/kg (max: 20 mg) İV 2 dk'dan uzun sürede, Erişkinde; 20mg İV 2 dk'dan uzun sürede

11. Kortikosteroidler

- Çocukta: Metilprednizolon 1 mg/kg (max: 125 mg) (veya eşdeğeri) İV/İO
- Erişkinde: Metilprednizolon 1-2 mg/kg/gün (veya eşdeğeri) İV/İO

12. İM Adrenaline dirençli bronkokonstrüksiyon varsa **salbutamol** (0,15 mg/kg) inhaler, 15-20 dk. ara (maksimum 6 defa) ile ver

13. Üst solunum yolu obstrüksiyonu olması durumunda **inhaler adrenalin** ver (0.5 ml/kg (max:5 ml) (1/1000 adrenalin)

14. **Parenteral glukagon**: Özellikle beta blokör kullananlarda adrenalin tedavisine optimal yanıt yoksa

- Çocukta: 20-30 mcg/kg (max:1 mg) 5 dk'dan daha uzun sürede İV infüzyon (sonra 5-15 mcg/dk İV infüzyon)
- Erişkinde: 1-5 mg 5 dk'dan daha uzun sürede İV infüzyon (sonra 5-15 mcg/dk İV infüzyon)

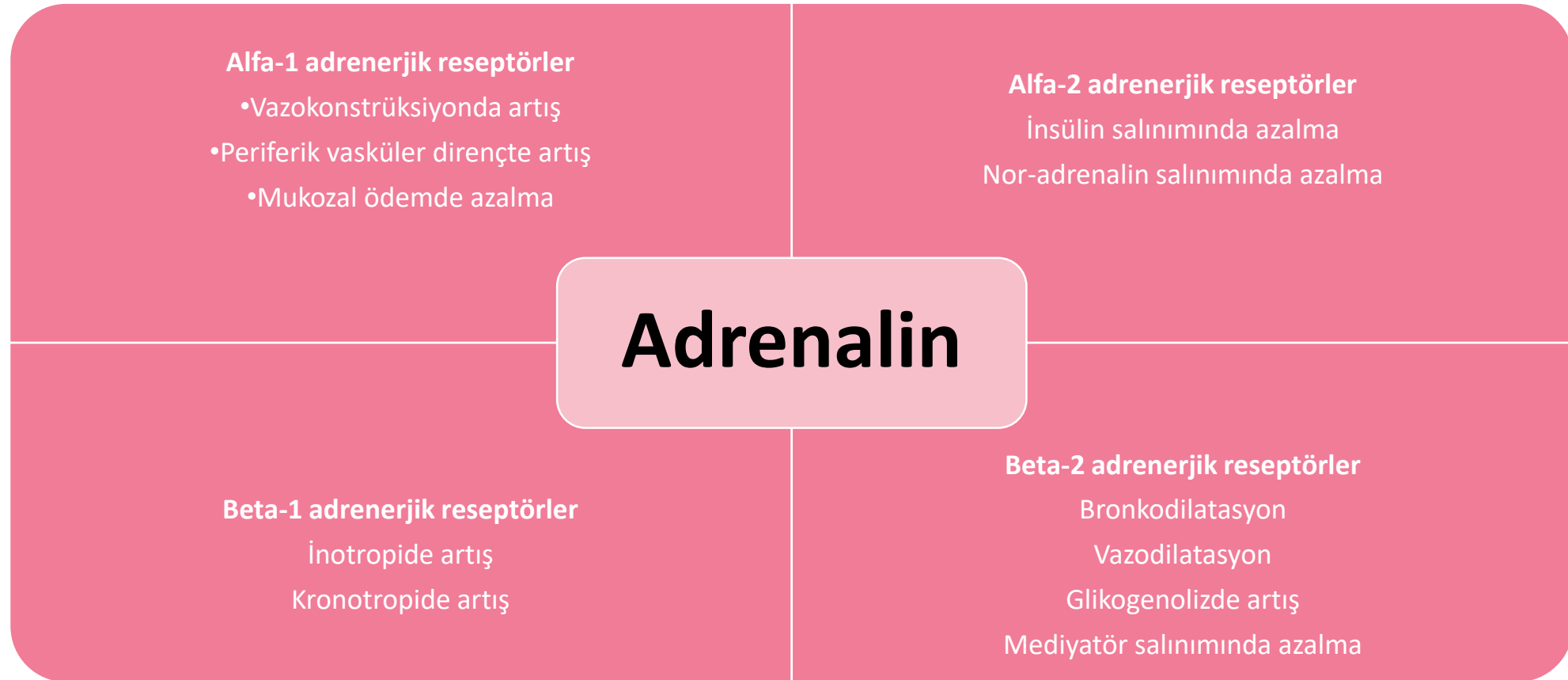
15. **2 kez İM adrenalin** ve IV sıvı yüklemesine rağmen hipotansiyon ve şok bulguları devam ediyorsa (**Dirençli Anafilaksi**) **ADRENALİN İNFÜZYONU**** başlanır.

- 1/1000' lik adrenalin 1mg, 250 ml %5 Dekstroz veya SF içinde (4 mcg/ml) 1-4 mcg/dk (15-60 damla/dk) infüzyon hızında verilir, yanıt kan basıncına göre ayarlanır, maksimum 10 mcg/dk doza kadar çıkılır, hasta yoğun bakımda izlenir, mutlaka monitörize edilir.

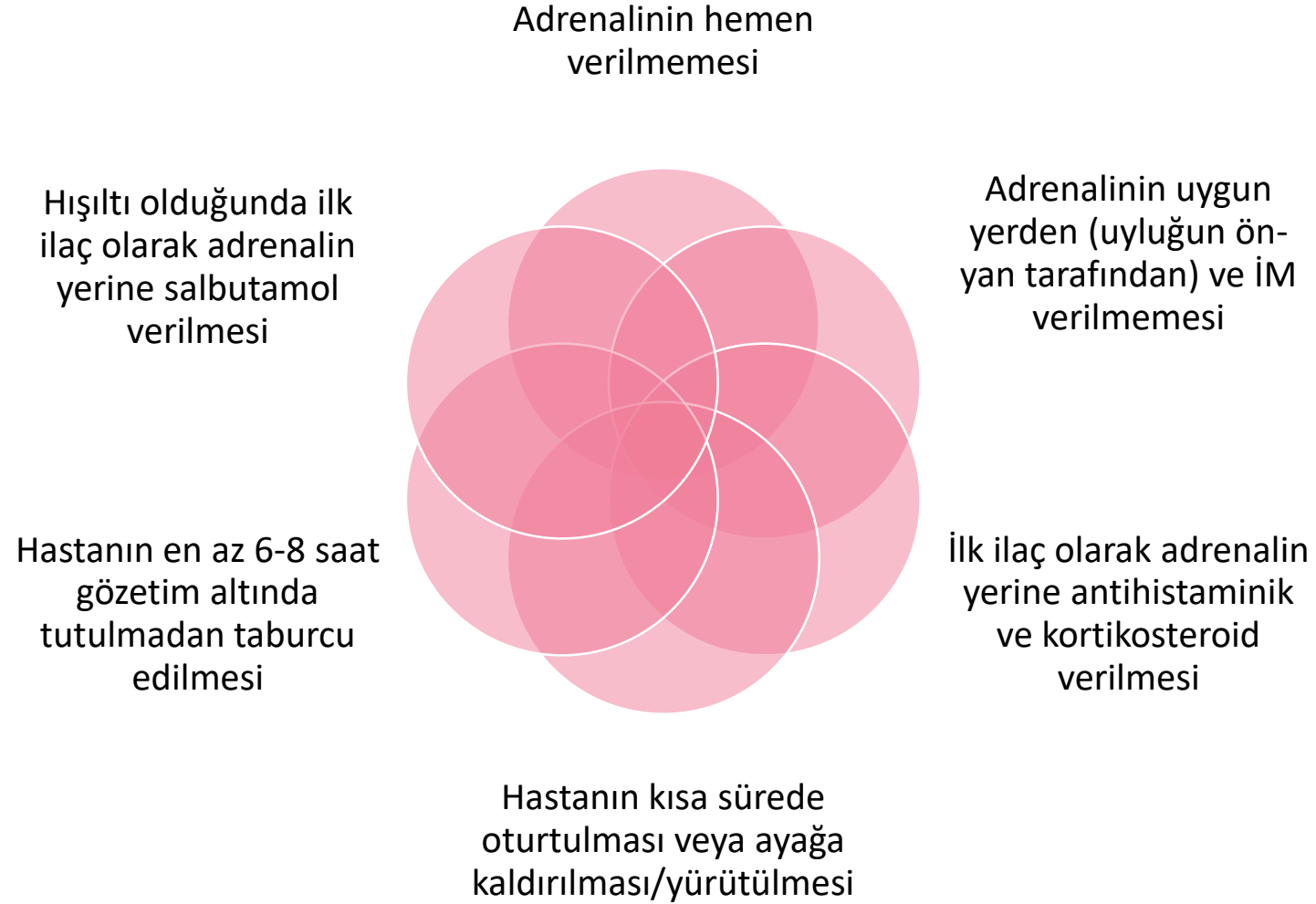
16. Dirençli anafilakside düşünülecek diğer tedaviler***

- Dopamin, Vazopressin, Atropin ve Metilen blue gibi diğer tedavi seçenekleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Adrenalin Etki Mekanizması



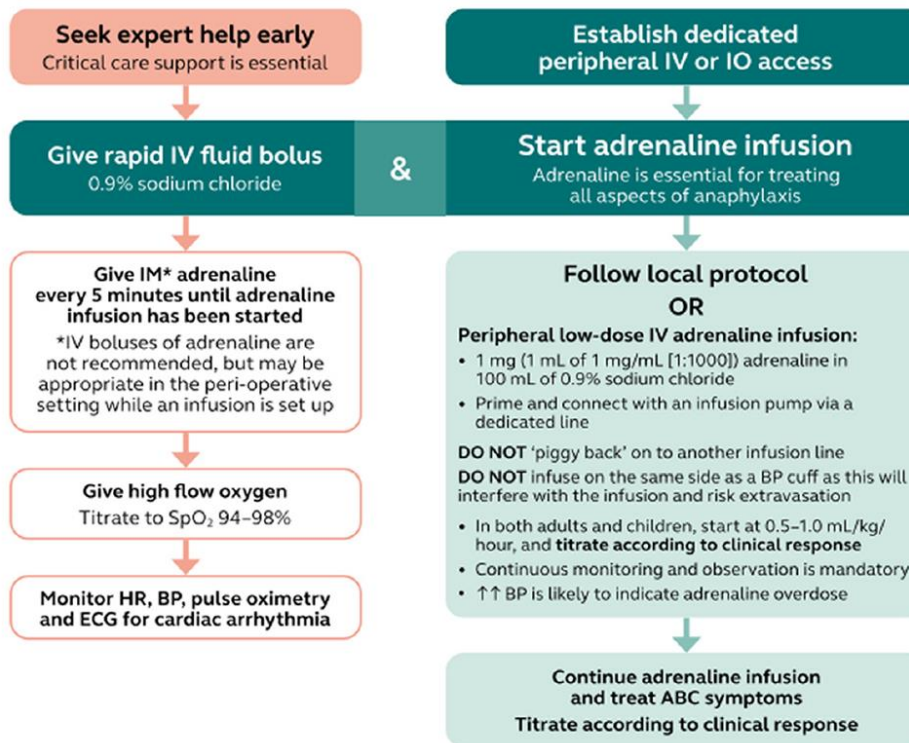
Tedavide Sık Yapılan Hatalar



Dirençli Anafilaksi

Refractory anaphylaxis

No improvement in respiratory or cardiovascular symptoms despite 2 appropriate doses of intramuscular adrenaline



A = Airway

Partial upper airway obstruction/stridor:
Nebulised adrenaline (5mL of 1mg/mL)

Total upper airway obstruction:

Expert help needed, follow difficult airway algorithm

B = Breathing

Oxygenation is more important than intubation

If apnoeic:

- Bag mask ventilation
- Consider tracheal intubation

Severe/persistent bronchospasm:

- Nebulised salbutamol and ipratropium with oxygen
- Consider IV bolus and/or infusion of salbutamol or aminophylline (magnesium is NOT recommended)
- Inhalational anaesthesia

C = Circulation

Give further fluid boluses and titrate to response:

Child 20 mL/kg Adult 500–1000 mL

- Use glucose-free crystalloid
e.g. Hartmann's Solution, Plasma-Lyte®
- Large volumes may be required (up to 3–5 L in adults)

Place arterial cannula for continuous BP monitoring

Establish central venous access

IF REFRACTORY TO ADRENALINE INFUSION

Consider adding a second vasopressor **in addition** to adrenaline infusion:

- Noradrenaline, vasopressin or metaraminol
- In patients on beta-blockers, consider glucagon

Consider extracorporeal life support

Cardiac arrest – follow ALS ALGORITHM

- Start chest compressions early
- Use IV or IO adrenaline bolus (cardiac arrest protocol)
- Aggressive fluid resuscitation
- Consider prolonged resuscitation/extracorporeal CPR

Dirençli Anafilaksi

Risk faktörleri

- Yaş ≥ 65
- Erkek cinsiyet
- Eşlik eden hastalıklar
 - Kalp veya akciğer hastalığı
 - Daha önce anafilaksi nedeniyle acil servise başvuru veya hastaneye yatış
 - Mastositoz
- Tetikleyiciler; ilaç, böcek zehri, iatrojenik
- Beta bloker veya anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin kullanımı
- Yoğun fiziksel aktivite

Bifazik Anafilaksi

- Başlangıç semptomlarının tamamen düzelmesinden sonra tetikleyici ajanla tekrar temas olmadan bulguların yeniden ortaya çıkması
- Sıklığı %0.4 ile %21 arasında değişmektedir
- İlk reaksiyonun düzelmesinden sonraki 72 saat içinde gelişebilir
- Klinik bulgular başlangıç bulgularıyla genellikle aynı veya daha hafif şiddettedir, nadir olarak daha şiddetli de olabilir
- Tedavide başlangıç anafilaksi tedavi şeması uygulanmalı
- Bifazik reaksiyonların önlenmesi amacı ile başlangıç tedavisine kortikosteroid eklenmesi tüm rehberlerde önerilmekle birlikte, hem kortikosteroidlerin hem de antihistaminlerin bifazik reaksiyon gelişimini önleyip önlemediğine dair yeterli kanıt yoktur

Risk Faktörleri

- Adrenalinin 90 dakikadan daha geç yapılması
- Hipotansiyon
- 6-9 yaş aralığında olmak
- Hışıltılı solunum
- İn hale beta agonist ihtiyacı olması
- Diyare
- Sebebi bilinmeyen tetikleyici varlığı
- İlaç allerjisine bağlı anafilaksi varlığı

Uzamış Anafilaksi

- Anafilaksi kliniğinin tedaviye rağmen tamamen ortadan kalkmadığı, saatler boyunca sürebilen klinik tablo
- Olgularda klinik belirti ve bulgular, uygun ve etkin tedavilere rağmen 192 saate kadar ortadan kalkmayabilir
- Sık değil
- Önceden tahmin edilmesi için tanımlanmış belirteçler yoktur
- Her hastanın izlem süresi ve takibinin sonlandırılma şekli, bireysel niteliklere göre belirlenmelidir

Gebelikte Anafilaksi

- Progesteron hakimiyeti nedeniyle gebelikte anafilaksiye yatkınlık artar
- Plasental histaminaz anafilakside salgılanan histamine karşı fetusu korur
- Annede hemodinamik durumun bozulması veya fetomaternal bariyer fonksiyonlarının azalması fetusta morbidite ve mortaliteyi artırır
- Doğum sancılarını başlatmak üzere verilen oksitosin, lateks eldiven ve antibiyotikler (penisilin, sefalosporin) gebelerde anafilaksiye neden olan en önemli allerjen kaynaklarıdır
- Bunların dışında anafilaksiyi tetikleyen diğer faktörler gebe olmayanlar ile aynıdır
- En önemli belirti ve bulguları: sırt ağrısı, uterus kasılmaları, zamansız doğum sancıları, genital bölgede kaşıntı ve fetal sıkıntı durumudur

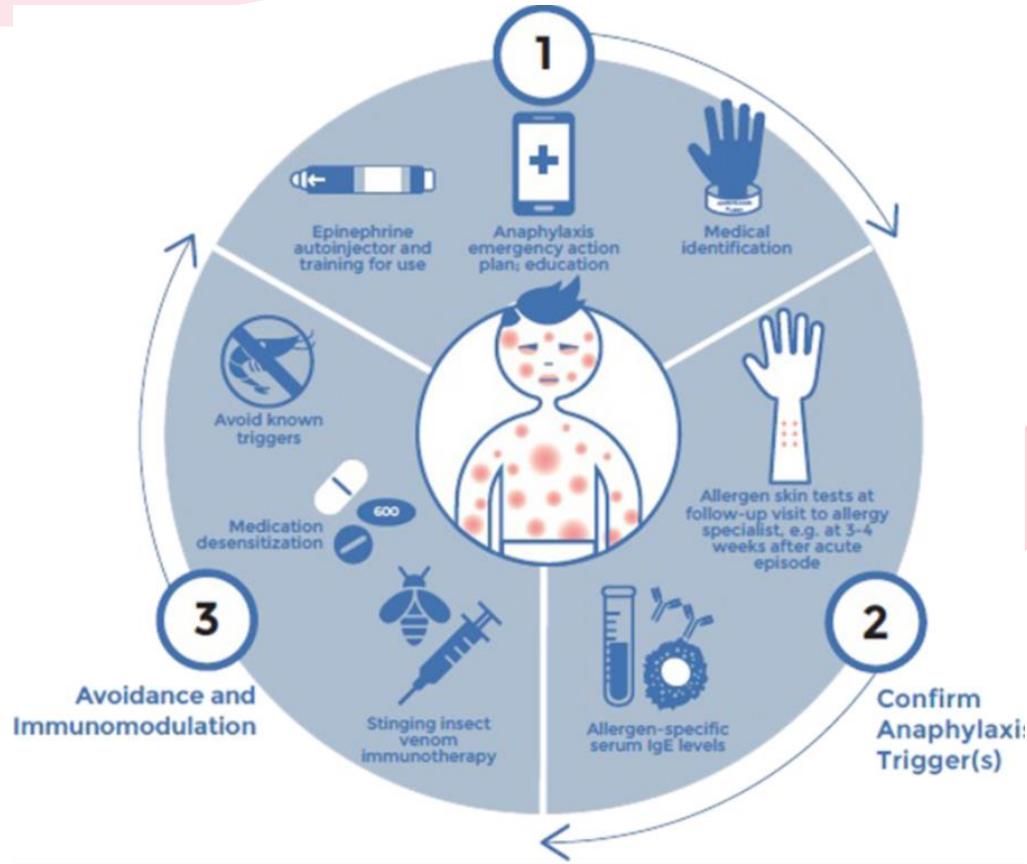


Gebelikte Anafilaksi

- Tedavisi, genel hatlarıyla gebe olmayanlardaki ile aynı
- Uterusun vena kava inferiora bası yapmasını önlemek için hasta sol tarafına yarı yatar pozisyona getirilir
- Plasental perfüzyonun idamesini sağlamak için sistolik kan basıncı 90 mmHg'nın üzerinde tutulmalıdır
- Yirmi dört haftadan uzun süreli gebeliklerde fetal kalp atışlarının düzenli olarak izlenmeli
- Uygun tedaviye rağmen hastanın hemodinamik bulgularının kötüye gitmesi durumunda acil sezaryen düşünülmeli



Uzun Dönem İzlem



Koruyucu önlemler

- Belirlenmiş allerjen/tetikleyiciden kaçınma ve korunma
- Eşlik eden kofaktör ve komorbid durumların optimal yönetimi
- Allerjen-spesifik veya non-spesifik immünomodülatuar tedavi

Acil Durum Hazırlığı

- Anafilaksi eğitimi
- Adrenalin oto-enjektörü
- Acil tedavi planı
- Tanımlayıcı kimlik taşıma



Adrenalin Oto-enjektörü Endikasyonlar

Besin, lateks, hayvan epiteli veya bir başka aeroallerjen kaynaklı ya da kaçınılması olanaksız etkene bağılı anafilaksi geçmişı

Egzersizin tetiklediğı anafilaksi

Önceden idiyopatik anafilaksi öyküsü

Besin alerjisine eşlik eden kontrolsüz veya orta veya şiddetli düzeyde persistan astım

Arı venom alerjisi ile sistemik reaksiyon öyküsü olan erişkin hasta

Altta yatan mast hücre bozukluğu veya bazal serum triptaz konsantrasyonu yüksekliğinin eşlik ettiğı, herhangi bir böcek sokması sonrası sistemik reaksiyon öyküsü olan hastalar

3 ADIMDA PENEPİN UYGULANMASI

(ÇEK-ÇIKART-UYGULA)



Anafilaksi Eylem Planı

Belirtiler

Penepin kullanımı için

İsim:.....

Doğum tarihi:.....

Anne Telefon

Cep:.....

İş:.....

Ev:.....

Baba Telefon

Cep:.....

İş:.....

Ev:.....



3 *Hypodermes* türü olan Ot-Frepkiler'de insanı bacak altına keneli halinde vurmaya ve derisindeki Ot-Frepkilerle birlikte bulunan kıl dalgacığına bağlanarakla barmak, tırnak bağlamada ilk seferi duyulmaktadır. Tırnak bacak altına tırnak kayıyer ve ot-frepkilerle birlikte Ot-Frepkilerle birlikte sonra 10 saatte hafifçe masaj yapılır

**Planı hazırlayan
doktor**

İsim:.....

Cep Tlf:.....

İş Tlf:.....

Dudaklarda, yüzde, göze şişme
Kızarıklık / kabarıklık
Ağızda karıncalanma
Dilde şişme

Zor / sesli / öter gibi solunum
Boğazda şişme / daralma
Hişlıtlı / hırıltılı solunum
Sürekli / sert öksürük
Konusurken zorlanma / seste
kabalaşma

Karın ağrısı
Kusma
İshal

Çarpıntı
Baş dönmesi /sersemlik
Baygınlık hali
Soluklaşma / gövdede
gevşeme (bebeklerde)

**4 belirti grubundan en az 2 gruba ait belirtiler varsa
anafilaksi tedavisine derhal başla
SIRASIYLA AŞAĞIDAKİ BASAMAKLARI UYGULA**

Hastayı düz bir şekilde yatır – ASLA ayakta tutma veya yürütme

1 Bilinci yoksa
kurtarma pozisyonu ver
Nefes darlığı varsa oturt



2 Adrenalin oto-enjektör uygula: Uyluk, üst dış kısmına,

3 Acil tıbbi yardım iste: Tlf: 112

4 Allerjeni uzaklaştır: Arı sokmuşsa iğnesini çıkart, besin artıkları varsa ağız içini temizle

5 Aileyi ara

6 Yardım gelinceye kadar hasta ile kal

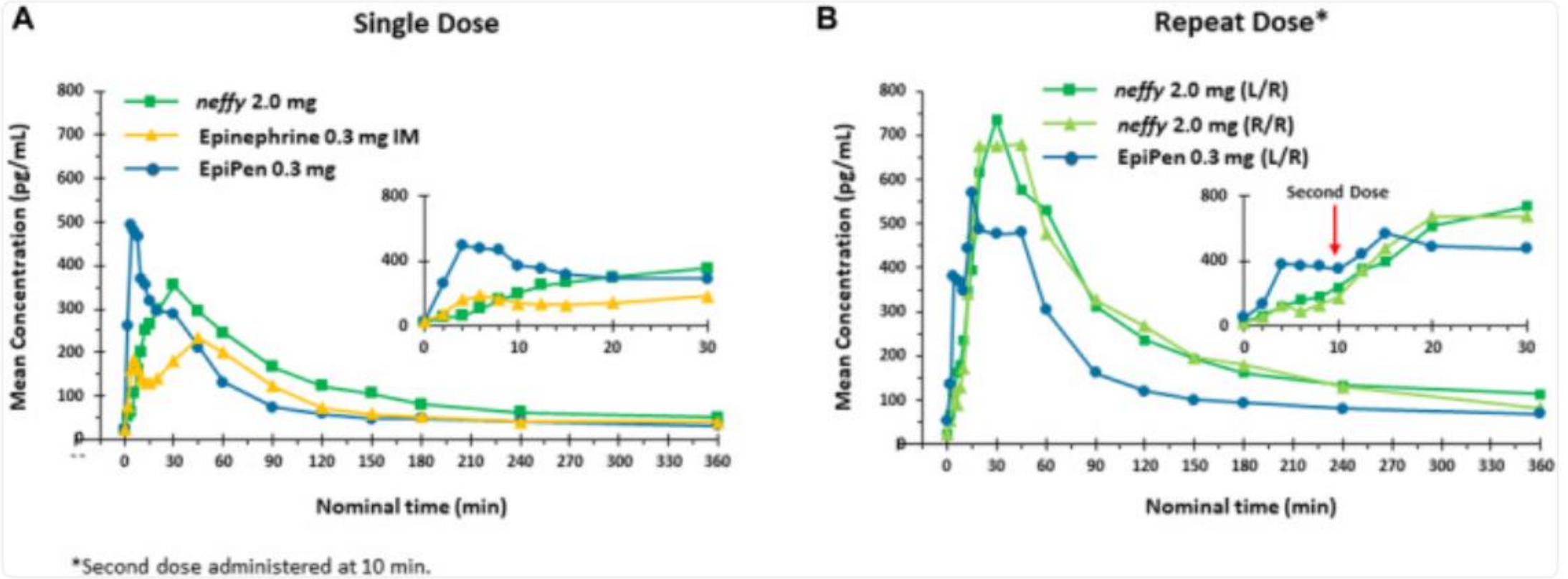
7 5 dakika içinde düzelmezse ikinci adrenalin dozunu yap

Astımlı bir hastada besin, arı veya ilaç allerjisi varsa ve bu hastada ANİ SOLUNUM SIKINTISI (hışıltı, devamlı öksürük ve seste kabalaşma dahil) ortaya çıkarsa deri belirtileri olmasa bile **HER ZAMAN ÖNCE adrenalin otoenjektör uygula, sonra astım ilacını ver**

Epinefirin Burun Spreyi

- 2mg Ağustos 2024 FDA tarafından 30 kilo ve üzeri yetişkin ve çocuklarda kullanımı onaylandı
- 1mg Mart 2025 15-30 kilo arası ve 4 yaşından büyük çocuklarda kullanımı onaylandı
- En sık yan etkiler; baş ağrısı, burunda hipoestezi, burun tıkanıklığı, burun akıntısı, burunda kaşıntı, taşikardi, gerginlik hissi
- Nazal polip ve nazal operasyon öyküsü olanlarda emilimin bozulabileceği bildirilmiş





59 sağlıklı yetişkin bireyde

Tek enjeksiyonda ve tekrarlanan dozda neffy 2,0 mg'ı epipen 0,3 mg ve im adrenalin 0,3 mg enjeksiyonları karşılaştırılmış

Tek bir dozun ardından, ortalama epinefrin konsantrasyonları, dozlamadan yaklaşık 20 dakika sonrasına kadar epipen için en yüksek

Dozlamadan 30 ila 360 dakika sonra, epipen ve epinefrin im ile karşılaştırıldığında neffy ile daha yüksek ortalama epinefrin konsantrasyonları gözlemlendi

Tekrarlanan dozların ardından, epipen ile karşılaştırıldığında her iki neffy tedavisinde (r/r ve l/r) daha yüksek ortalama epinefrin konsantrasyonları gözlemlendi

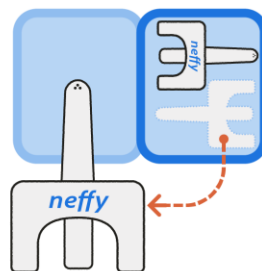


How to Use Neffy

Using neffy may be easier than injecting epinephrine for some people. But it's important to use it correctly. Improper use may cause it to be less effective.

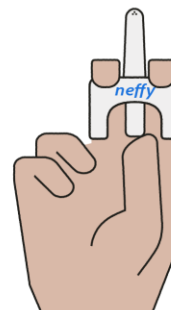
1

Remove one spray from its packaging.



2

Hold neffy in the correct position.



3

Use the right hand to insert into right nostril, or the left hand for left nostril.



4

Insert and press plunger until it snaps up.



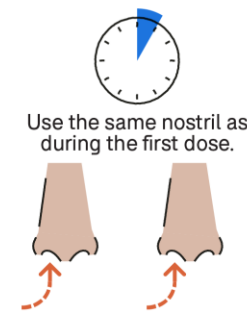
5

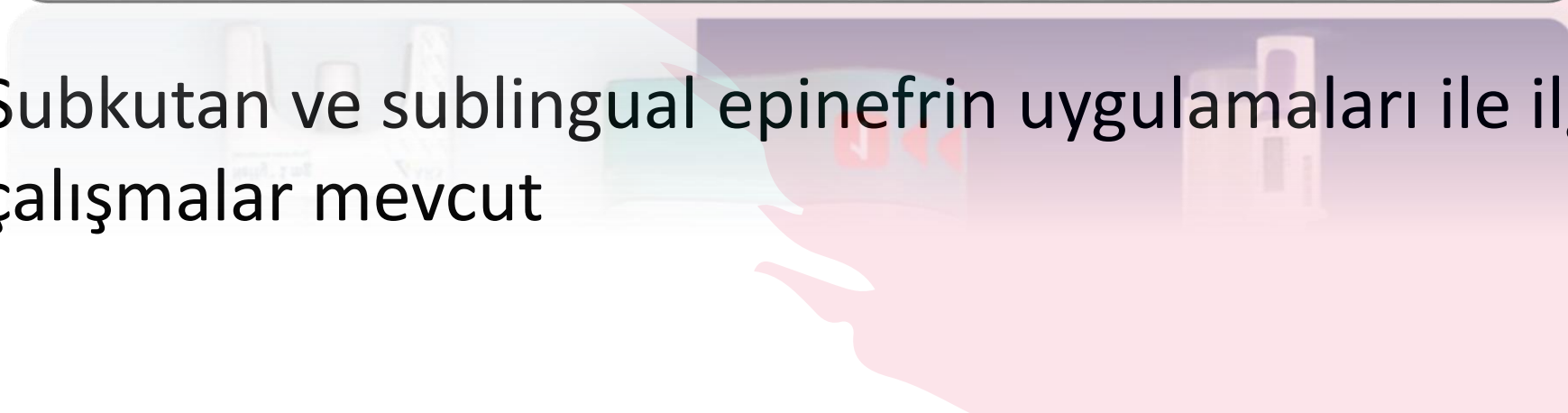
Call 911. Tell them you've used neffy.



6

Wait at least 5 minutes for a second dose if it's needed.





- # gual epinefrin uygulama

A large, horizontal, pink brushstroke graphic with irregular, feathered edges, serving as a background for the title text.

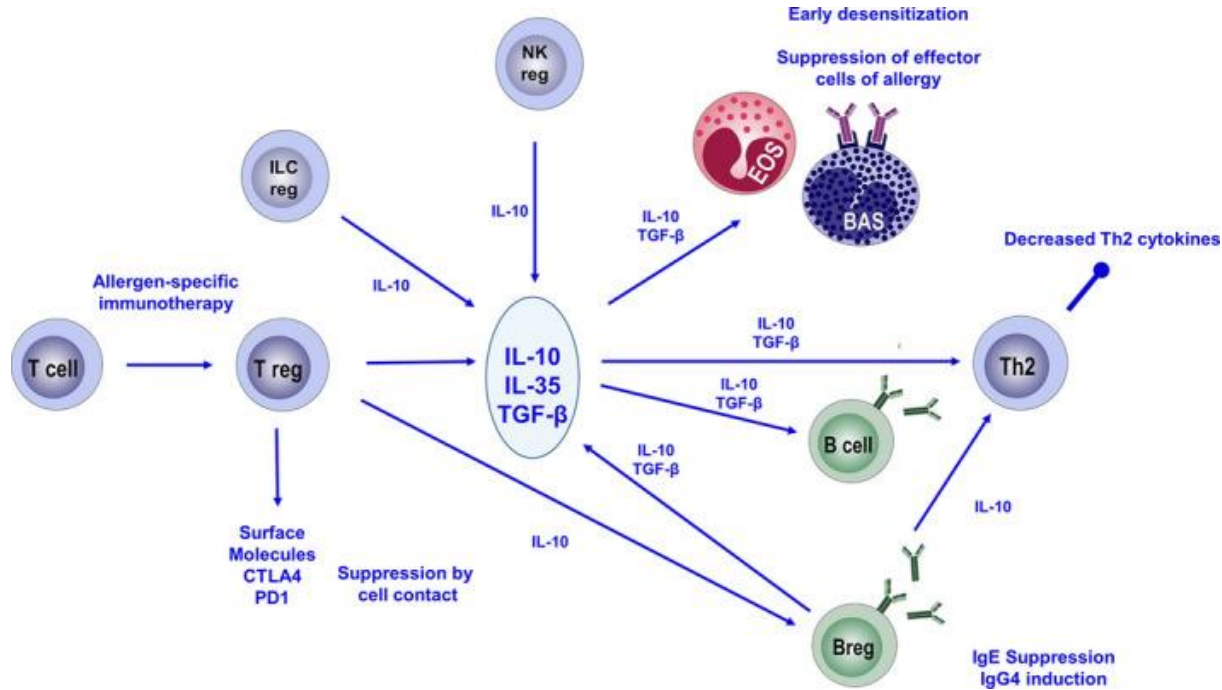
Alerjen İmmünoterapi

Tanım

- Hastanın duyarlı olduğu klinik olarak gösterilmiş olan alerjen ekstresinin giderek artan subklinik dozlarda verilmesi ile hastada alerjene karşı klinik ve immünolojik toleransın oluşturulmaya çalışılması esasına dayanır
- Amaç, hastanın immün cevabını değiştirerek semptomların ve ilaç kullanımının azaltılması ya da ortadan kaldırılmasıdır



Etki Mekanizması



- Mast hücreleri ve bazofiller gibi efektör hücrelerde hızlı bir desensitizasyon etkisi
- Alerjen-spesifik regülatör T hücreleri (Treg) uyarılır
- IL-10, IL-35, TGF- β gibi mediatörler salgılanarak immün yanıt baskılanır
- IL-10 ve TGF- β B hücrelerinden alerjen spesifik IgE üretimini baskılar
- Regülatör B hücreleri (Breg) uyarılır
 - Non-inflamatuvar antikorların (IgG4 ve IgA) oluşumu tetiklenir

Endikasyonlar

Semptomlar ile ilişkili olduğu düşünülen alerjene karşı spesifik IgE varlığının deri testi ve/veya in vitro yöntemler ile gösterildiği; alerjik rinit, alerjik konjonktivit, alerjik astım ve Hymenoptera alerjisi için endikedir

Uygun farmakoterapi ve çevre önlemlerine rağmen günlük aktiviteyi ve/veya hayat kalitesini etkileyen semptomların devam etmesi

Hastanın farmakoterapiye alternatif uzun dönem etkinliği olan bir tedavi seçeneğini istemesi

Farmakoterapinin istenmeyen yan etkilerinin gözlenmesi

Alerjenden kaçınmanın mümkün olmaması

Kontrendikasyon

Kesin Kontrendikasyonlar

- Kontrolsüz veya şiddetli astım
- Aktif haldeki otoimmün hastalıklar (tedaviye cevap vermeyen)
- Aktif malign neoplaziler
- Gebelik (AİT başlamadan önce)
- AIDS

Rölatif Kontrendikasyonlar

- Astım (kısmi kontrol)
- Beta-bloker tedavisi
- Organa özgü veya remisyondaki otoimmün hastalıklar
- Ağır kardiovasküler hastalıklar
- HIV (Eyre A, B; CD4+ >200/μl)
- Ciddi psikiyatrik ve/veya mental hastalıklar
- Kronik enfeksiyonlar
- İmmün yetmezlikler
- İmmün baskılayıcı ilaç kullanımı
- Düşük tedavi uyumu
- Öncesinde AİT ile ciddi sistemik reaksiyon öyküsü varlığı

Alerjen Ekstreleri ve Uygulama

- Kullanılan başlıca alerjenler;
 - Arı venomu
 - Polenler (çayır, ağaç, ot polenleri)
 - Ev tozu akarları (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *farinae*)
 - Hayvan allerjenleri (kedi, köpek tüyü)
 - Küf sporları (*Alternaria*, *Cladosporium*)
- Klasik uygulama yöntemler deri altı (SKİT) ve sublingual (SLİT)
- İntranazal, epikütan (EPİT) ve intralenfatik (İLİT) yolla da uygulanabilmektedir

Alerjen Seçimi

- Deri testi pozitifliği veya serumda spesifik IgE varlığı her zaman klinik duyarlılığı göstermez
- Hastanın öyküsünde klinik olarak semptomlarla uyumlu olan ve deri testinde anlamlı derecede pozitiflik saptanan alerjenle tedavi yapılmalıdır
- Yaşadığı coğrafik bölge, bitki örtüsü ve iklim şartlarının da bilinmesi alerjen seçiminde göz önüne alınmalıdır

SKIT-Uygulama

1. Doz artışı dönemi

- Alerjen ekstresinin giderek artan dozlarda uygulandığı dönem
- Enjeksiyonlar 8-16 hafta konvansiyonel olarak uygulanır
- Yeni aşılarda 1 gün içinde de idameye ulaşılabililiyor

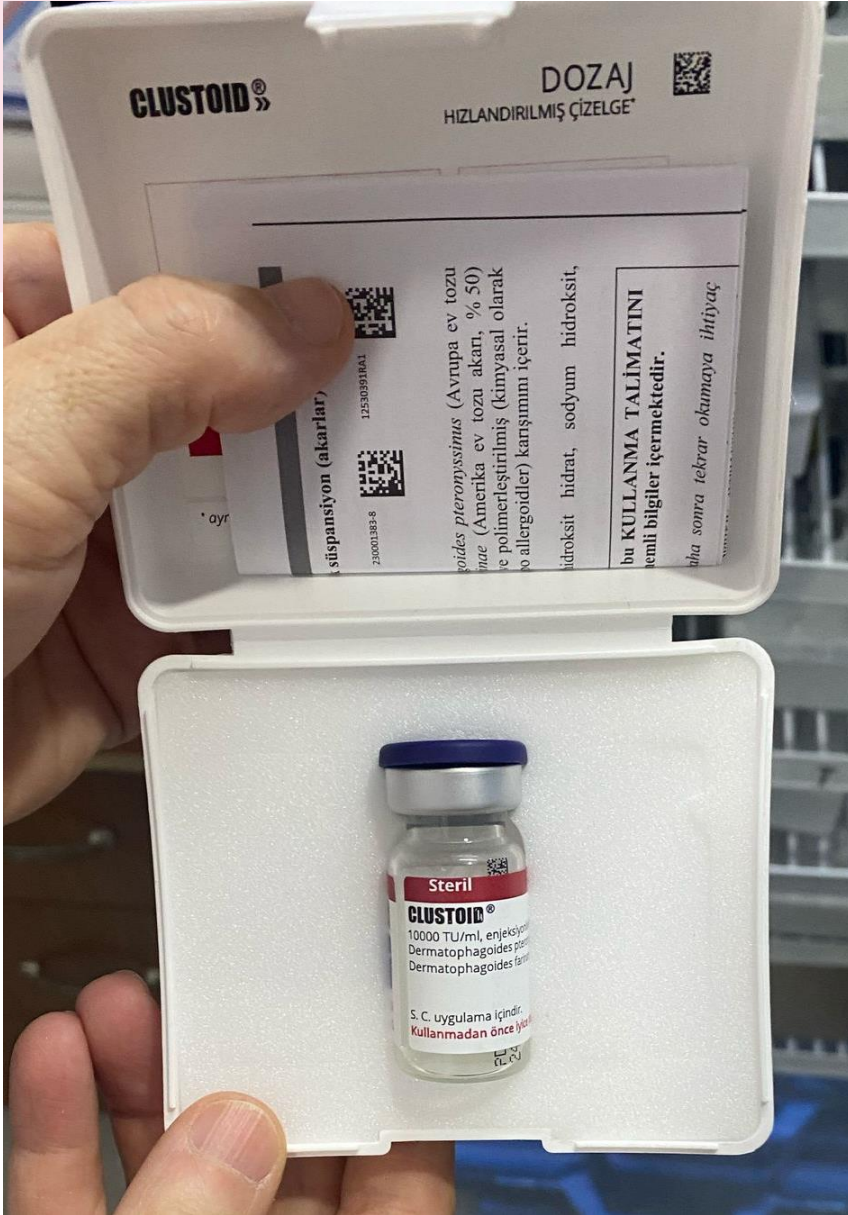
2. İdame dönemi

- Hedeflenen etkin tedavi dozuna erişildiğinde başlar
- Enjeksiyon aralıkları uzatılır
 - İnhalan alerjenler için dört hafta, venom'da 2 yıldan sonra sekiz haftaya kadar çıkılabilmekte
- İdame dozunda 3-5 yıl devam edilir



Hymnox Venom

Etiket	Flakon	Hafta	Konsantrasyon	Doz
Sarı Etiketli	Flakon A	1. Hafta	25 MCG	0.1 ML
		2. Hafta	25 MCG	0.2 ML
		3. Hafta	25 MCG	0.4 ML
		4. Hafta	25 MCG	0.8 ML
Siyah Etiketli	Flakon B	5. Hafta	100 MCG	0.4 ML
		6. Hafta	100 MCG	0.6 ML
		7. Hafta	100 MCG	0.8 ML
		8. Hafta	100 MCG	1.0 ML
Siyah Etiketli	Flakon B	Her 4 haftada bir	100 MCG	1.0 ML



Akar-Polen-Epitel

Şişe	Hafta	Konsantrasyon	Doz
Kırmızı Şişe (Başlangıç)	1. Hafta	10,000 TU	0.1 ML
	2. Hafta	10,000 TU	0.3 ML
	3. Hafta	10,000 TU	0.5 ML
Kırmızı Şişe (İdame)	Her 4-8 haftada bir	10,000 TU	0.5 ML

SKIT Yan Etkileri

- En sık lokal yan etkiler
 - Enjeksiyon yerinde bir-iki gün süren eritem ve endürasyon
 - Antihistaminikler ve soğuk uygulama ile tedavi edilir
- Sistemik yan etkiler
 - Enjeksiyon bölgesinden uzak organ sistemleri etkilenir
 - Cilt, gastrointestinal, kardiyovasküler ve solunum sistemi
 - Semptomların şiddeti, enjeksiyondan sonra ne kadar hızlı ortaya çıktığı ile ilişkili
 - Anafilaksi gibi yaşamı tehdit edici sistemik reaksiyonlar çoğunlukla enjeksiyon sonrası ilk 30 dakika içerisinde gelişir
 - Hasta enjeksiyonu sonrası en az 30 dakika gözlem altında tutulmalı
 - Genellikle doz artımı sırasında gelişir
- Yan etki gelişirse bir sonraki dozda doz ayarlaması gerekir

SLIT

- İlk doz hekim gözetiminde klinikte verilmeli
- Hasta 30 dakika yan etkiler açısından gözlenmelidir
- Diğer uygulamalar evde uygulanabilir
- Her gün kullanılmalı
- Uzun dönem etkinlik için en az 3 yıl tedavi gerekir

Ekstre Türü	Uygulama Yolu	Uygulama Şeması
Ağızda eriyebilen tablet (liyofilizat) veya Aköz damla	Aç karnına ve dil altına uygulanır. Dil altında 1-2 dakika bekletilir ve yutulur 5 dakika oral yol ile sıvı gıda alınmaz	Yıl boyu/ Pre-co*

*Pre-co : Polen mevsim öncesi en az 2 tercihen 4 ay önce başlanıp polen mevsimi boyunca en az 16 hafta süren tedavi şeması

SLİT Yan Etkiler

- En sık lokal semptomlar
 - Boğazda irritasyon
 - Ağızda kaşıntı
 - Oral mukozal ödem
 - Karın ağrısı
- Sistemik alerjik reaksiyonlar SKİT'e göre daha nadir
- En sık sistemik reaksiyonlar SLİT'in ilk dozunda görülmüştür
- İlk doz doktor gözetiminde uygulanmalı
- Epinefrin oto enjektörü tüm hastalara reçete edilmeli



Long-term real-world effectiveness of allergy immunotherapy in patients with allergic rhinitis and asthma: Results from the REACT study, a retrospective cohort study.

Benedikt Fritzscheing,^{a,} Marco Contoli,^b Celeste Porsbjerg,^c Sarah Buchs,^d Julie Rask Larsen,^e Lisa Elliott,^d Mercedes Romano Rodriguez,^d and Nick Freemantle^f*

^aPaediatric Pulmonology and Allergy, Children's Doctor Service, Heidelberg and University of Heidelberg, Germany

^bRespiratory Section, Department of Translational Medicine, University of Ferrara, Italy

^cDepartment of Respiratory Medicine, Bispebjerg Hospital, University of Copenhagen, Denmark

^dGlobal Market Access, ALK, Denmark

^eGlobal Medical Affairs, ALK, Denmark

^fInstitute of Clinical Trials and Methodology UCL, UK

Year 3		AIT N=10370		Control N=10370		AIT vs. Control	
Asthma treatment step[#]							
≥1 step improvement	4582	44%	4225	41%	1.15	1.09;1.22	<0.0001
≥1 step worsening	1449	14%	1425	14%	1.02	0.94;1.10	0.64
Severe asthma exacerbations	1001	10%	1114	11%	0.89	0.81;0.97	0.010
Respiratory tract infection[#]							
Pneumonia diagnosis	147	1.4%	204	2.0%	0.72	0.58;0.89	0.0025
Pneumonia with Rx antibiotic	67	0.6%	105	1.0%	0.64	0.47;0.87	0.0045
Hospitalisations[#]	1792	17%	1915	18%	0.92	0.86;0.99	0.027
Inpatient stay	1091	11%	1345	13%	0.79	0.73;0.86	<0.0001
Outpatient stay	911	9%	851	8%	1.08	0.98;1.19	0.14
Ambulatory visits[#]	10232	99%	10096	97%	2.01	1.64;2.47	<0.0001
Year 5		AIT N=6545		Control N=6545		AIT vs. Control	
Asthma treatment step							
≥1 step improvement	3391	52%	3000	46%	1.27	1.19;1.36	<0.0001
≥1 step worsening	918	14%	947	14%	0.96	0.87;1.06	0.48
Severe asthma exacerbations	571	9%	724	11%	0.77	0.69;0.86	<0.0001
Respiratory tract infection							
Pneumonia diagnosis	81	1.2%	117	1.8%	0.69	0.52;0.92	0.012
Pneumonia with Rx antibiotic	40	0.6%	69	1.1%	0.58	0.39;0.85	0.0068
Hospitalisations	1171	18%	1256	19%	0.92	0.84;1.00	0.059
Inpatient stay	739	11%	867	13%	0.83	0.75;0.93	0.0007
Outpatient stay	578	9%	565	9%	1.03	0.91;1.16	0.71
Ambulatory visits	6341	97%	6343	97%	0.99	0.81;1.21	0.96
Year 9		AIT N=571		Control N=571		AIT vs. Control	
Asthma treatment step							
≥1 step improvement	320	56%	283	50%	1.30	1.03;1.64	0.032
≥1 step worsening	79	14%	108	19%	0.69	0.50;0.94	0.025
Severe asthma exacerbations	41	7%	60	11%	0.66	0.44;1.00	0.060
Respiratory tract infection							
Pneumonia diagnosis	9	1.6%	12	2.1%	0.75	0.31;1.78	0.66
Pneumonia with Rx antibiotic	4	0.7%	9	1.6%	0.44	0.14;1.44	0.26
Hospitalisations	93	16%	121	21%	0.72	0.54;0.98	0.040
Inpatient stay	61	11%	88	15%	0.66	0.46;0.93	0.022
Outpatient stay	42	7%	49	9%	0.85	0.55;1.30	0.51
Ambulatory visits	546	96%	549	96%	0.88	0.49;1.57	0.77

- Retrospektif
- 2007 – 2017 AIT reçete edilen hastalar
- Astım ve alerjik rinit tanılı ve AIT alan 14614 hasta
- Kontrol grubu 14614 hasta

GINA-Astım Önerileri



- SCIT
 - Farmakolojik tedavi ve alerjenlerden kaçınma ile karşılaştırıldığında, potansiyel faydalar ile advers etkiler, uzun tedavi sürecinin (genellikle 3-5 yıl) getirdiği zorluklar ve maliyet değerlendirilmeli
 - Şiddetli astımı olan hastalarda
 - Potansiyel faydalar ve riskler dikkatle değerlendirilmeli ve hasta ile ortak karar alma süreci içinde ele alınmalıdır
 - Ciddi reaksiyon riskini en aza indirmek için, astım kontrolü sağlandıktan sonra başlatılmalıdır
 - Her hasta için bireysel alerjik duyarlılık paternine göre uyarlanmalıdır
 - Uygulama konusunda özel olarak eğitim almış ve deneyimli hekimler tarafından gerçekleştirilmelidir
 - Enjeksiyonlar, ciddi alerjik reaksiyonlar yönetimi için gerekli donanım ve bu konuda yetkin sağlık personeline sahip bir sağlık kuruluşunda uygulanmalıdır
- SLIT
 - Astımı olup ev tozu akarlarına duyarlı yetişkinler için
 - Düşük-orta doz ICS içeren tedaviye rağmen devam eden astım semptomları olan ve FEV₁ %70'in üzerinde ise hastalarda düşünülebilir
 - Hastalar için potansiyel faydaları, advers olay riski ile hasta ve sağlık sistemi üzerindeki maliyet göz önünde bulundurulmalıdır

Teşekkürler